

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OBEZİTEYE YATKINLIK
YAPAN GEN VARYANTLARININ
ARAŞTIRILMASI: İLİŞKİLENDİRME ÇALIŞMASI**

Dr.Ahmet BEŞTEPE

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mehmet Ali SÖZEN

**Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
tarafından 09.TIP.07 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No: 2012 –006

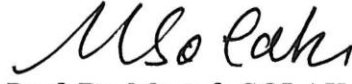
2012 – AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Genetik Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.
Tez Savunma Tarihi: 04/07/2012



Prof. Dr. Mustafa SOLAK
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Ahmet SONGUR
Üye



Prof. Dr. Kağan ÜÇOK
Üye



Doç. Dr. Murat YAĞMURCA
Raportör



Doç. Dr. Mehmet Ali SÖZEN
Üye

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Ahmet BEŞTEPE'nin "Obeziteye Yatkinlık Yapan Gen Varyantlarının Araştırılması: İlişkilendirme Çalışması" başlıklı tezi 10.07.2012 günü saat 14.00'de Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Prof. Dr. İsmail BAYRAM
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Tıbbi genetik eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, tez çalışmamda bana yol gösteren ve destek olan değerli danışman hocam Doç. Dr. M. Ali SÖZEN'e , eğitimimde desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa SOLAK 'a en içten şükranlarımı sunarım. Tıbbi Genetik AD.'daki Yrd. Doç. Dr. Müjgan Özdemir ERDOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Saliha Handan YILDIZ ve diğer hocalara, Afyon Devlet Hastanesi Obezite Polikliniğinden Uzm. Dr. Lütfi AKGÜN'e ve Tıbbi Fizyoloji AD'dan Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman GENÇ'e teşekkür ederim. Ayrıca; asistanlık sürecini birlikte paylaştığım Arş. Gör. Kuyaş Hekimler ÖZTÜRK'e ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her şeyden önemlisi, yaşam yolculuğumun her dakikasında ve tez aşamasında büyük desteği olan çok sevgili eşim Gülbahar BEŞTEPE'ye minnet ve şükranlarımı sunuyorum. Doktora eğitimim boyunca gerekli ilgi ve şefkati gösteremediğim hayatıma anlam katan, yaşama sevincim olan sevgili oğlum Furkan ve kızım Ceylin BEŞTEPE 'ye de anlayış ve büyük sabırları için teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

Beni yetiştiren anneme, babama, en içten teşekkürlerimle...

Dr.Ahmet BEŞTEPE

İÇİNDEKİLER

	sayfa
Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vii
Birimler	ix
Şekillerin Dizini	x
Tablo Dizini	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Obezitenin Tanımı	4
2.2. Obezitenin Sınıflandırılması	4
2.3.Obezitenin Prevelansı	4
2.4 Etiyoloji	5
2.4.1 Obeziteyi Etkileyen Risk Faktörleri	6
2.4.1.1 Yaş	6
2.4.1.2.Cinsiyet	6
2.4.1.3 Genetik Faktörler	7
2.4.1.4. Çevresel Faktörler	8
2.4.1.5.Diyet ve Yeme Alışkanlıkları	8
2.4.1.6. Fiziksel Aktivite	9
2.4.1.7. İntrauterin Etkiler	9
2.4.1.8. Psikolojik Faktörler	10
2.5. Antropometrik Ölçümler	10
2.5.1.Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA)	10
2.5.2. Antropometrik Ölçümler	12
2.5.2.1Vücut Ağırlığı ve Boy Uzunluğu	12
2.5.2.2 Çevre Ölçümleri	12
2.5.2.3 Beden Kitle İndeksi (BKİ- Quetelet İndeksi)	14

3.OBEZİTE GENETİĞİ	15
3.1.Genel Giriş	15
3.2 Polimorfizm	16
3.3. Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör (BDNF)	18
3.3.1. BDNF Genel Özellikleri ve İşlevi	18
3.3.2.BDNF Geni ve Obezite	19
3.3.3.BDNF Geni ve Yeme Bozuklukları	20
3.4.Nöropeptid Y 2 Reseptörü (NPYR2)	23
3.4.1.Nöropeptid Y Reseptör Geni	23
3.5. Eşleşmeyen Protein 2 Geni (UCP2)	27
3.6. Melano Kortin Reseptör Geni (MC4R)	30
3.7.Çalışmanın Amacı	33
4.MATERYAL ve METOT	34
4.1.Materyal	34
4.1.1 Vücut Kompozisyonu Ölçümü	34
4.1.2 Antropometrik Ölçümler	35
4.1.2.1 Vücut Ağırlığı ve Boy Ölçümleri	35
4.1.2.2 Çevre Ölçümleri	36
4.2.Metot	36
4.2.1. Kullanılan Kimyasallar ve Sarf Malzemeleri	36
4.2.2. Kullanılan Cihazlar	38
4.2.3. Genomik DNA Ekstraksiyon Protokolü	39
4.2.4.Amplifikasyon Reaksiyonu	40
4.2.5.Ortam Tamponları ve Boyaların Hazırlanması	40
4.2.6.%2'lik Agaroz Jelin Hazırlanması	41
4.2.7. PCR Koşulları	41
4.2.8.Elde Edilen PCR Ürünlerin Agaroz Jelde Kontrolünün Yapılması	45
4.2.9. Enzim Kesimi	45
4.2.9.1. BDNF İlgili Polimorfizm Genotipleme İçin PmII Enzim Kesimi	45
4.2.9.2.NPYR İlgili Polimorfizm Genotipleme İçin BspEI Enzim Kesimi	46
4.2.9.3. UCP İlgili Polimorfizm Genotipleme İçin MluI Enzim Kesimi	46
4.2.9.4.MC4R İlgili Polimorfizm Genotipleme İçin NcoI Enzim Kesimi	47
4.3. İstatiksel Değerlendirme	47

5.BULGULAR	48
5.1.BDNF Geni Val66Met Polimorfizmi	52
5.2.NPY2R Geni Ile195T/C Polimorfizmi	53
5.3.UCP2 Geni-866G/A Polimorfizmi	55
5.4.MC4R Geni C-2745T Polimorfizmi	57
6.TARTIŞMA	60
6.1. BDNF Geni Val66Met Polimorfizmi	61
6.2. NPY2R Geni Ile195T/C Polimorfizmi	62
6.3. UCP2 Geni-866G/A Polimorfizmi	64
6.4. MC4R Geni C-2745T Polimorfizmi	66
7.SONUÇ	70
8.ÖZET	72
SUMMARY	74
9.KAYNAKLAR	76
ÖZGEÇMİŞ	93

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BAR	:	B Adrenerjik Reseptörü
BDNF	:	Beyin-Kökenli Nörotrofik Faktör
BİA	:	Biyoelektrik İmpedans Analiz
BKİ	:	Beden Kitle İndeksi (Body Mass Index)
BPD	:	Bipolar Bozukluk
BspEI	:	Bacillus Species Restriksiyon Enzimi
BOS	:	Beyin Omurilik Sıvısı
B12	:	Vitamin B12
bç	:	Baz Çifti
dAMP	:	Deoksiadenozin Monofosfat
dCMP	:	Deoksisitidin Monofosfat
dGMP	:	Deoksiguanozin Monofosfat
DM	:	Diabetes mellitus (şeker hastalığı)
DNA	:	Deoksiribo Nükleik Asit
dNTP	:	Deoksinitro Trifosfat
DR1	:	Primer bölgesi
dTMP	:	Deoksitimidin Monofosfat
EDTA	:	Etilendiamintetraasetik asit
FA	:	Fiziksel Aktivite
FBAT	:	Aile bazlı ilişki testi
FDA	:	Amerikan Ulusal Gıda ve İlaç Birliği
GPCR	:	G proteine bağlı reseptör
GPR24	:	G protein reseptör 24
HDL	:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HPN	:	Serin proteaz hepsin geni
5-HT	:	5 histamin transferaz
KAH	:	Koroner arter hastalığı
LEP	:	Leptin
LEPR	:	Leptin Reseptörü
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LIPE	:	Lipofilik verimlilik
MC3R	:	Melanocortin 3 reseptörü geni
MC4R	:	Melanocortin 4 reseptörü geni
MgCl ₂	:	Magnezyum klorür
M1U1	:	Micrococcus Luteus Restriksiyon Enzimi
mRNA	:	Messenger Ribo Nükleik Asit
ND	:	Nanodrop
NHANES	:	ABD'de gerçekleştirilen beslenme ve sağlık taramaları
NcoI	:	Nocardia Carolina Restriksiyon Enzimi
NPY	:	Nöropeptid Y
NPY1R	:	Nöropeptid Y 1 reseptör geni

NPY2R	:	Nöropeptid Y 2 reseptör geni
NPY4R	:	Nöropeptid Y 4 reseptör geni
NPY5R	:	Nöropeptid Y 5 reseptör geni
NPY6R	:	Nöropeptid Y 6 reseptör geni
NROB2	:	Nükleer reseptör 2 geni
OR	:	Otozomal Resesif
P	:	Fosfat
PAX6	:	Pankreas çevirici faktörü
PB	:	Kurşun
PCR	:	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu=PZR)
PCR MİX	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu Karışımı
POMC	:	Propio melano kortin
PmII	:	Pseudomonas Maltophilia Restriksiyon Enzimi
PPARG	:	Gamma reseptörünü aktive eden Peroksizom proliferatörü
PYY	:	Pankreatik peptit geni
QTL	:	Quantitative trait loci
RA	:	Rölatif Ağırlık(Boya Göre Ağırlık)
RS	:	Reiter sendromu
ROS	:	Reaktif oksijen Türevlerini
RFLP	:	Restriksiyon Fragmentinin Uzunluk Polimorfizmleri
S.D.	:	Standart Sapma
SSRI	:	Anti depresanların bir çeşidi
TATA	:	Ökaryotik promotor elemanı
TDT	:	Terminal deoksinükleotidil transferaz
TNF	:	Tümör nekrozis faktör
TNP	:	Tek nükleotid polimorfizmleri
T2DM	:	Tip 2 Diabetes Mellitus
UCP	:	UnCoupling Protein geni
UCP2	:	UnCoupling Protein 2 geni
UCP3	:	UnCoupling Protein 3 geni
UCP3L	:	UnCoupling Protein 3 Lgeni
UCP3S	:	UnCoupling Protein 3 Sgeni
UV	:	Ultra viole
VLDL	:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WC	:	Bel çevresi
WHR	:	Bel/kalça oranı
WHtR	:	Bel/boy oranı
TBE	:	Tris Borat Edta

BİRİMLER

SI Birimleri İle Kullanılan Ön Ekler

Çarpan	Ön Ek	Sembol
10^{-6}	Mikro	μ
10^{-3}	Mili	m

Temel Birimler

Temel Nicelik	İsim	Sembol
Uzunluk	Metre	m
Kütle	Kilogram	Kg
Elektrik Akımı	Amper	A
Madde Miktarı	Mole	mol
Sıcaklık	Celsius	$^{\circ}\text{C}$
Zaman	Dakika	1 min = 60 sn
Hacim	Litre	l

Fiziksel Nicelik	İsim	Sembol
Alan	Metrekare	m^2

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1 BDNF Geninin Kromozomal Lokalizasyonu	19
Şekil 3.2 NPY2R Geninin Kromozomal Lokalizasyonu	24
Şekil 3.3 UCP2 Geninin Kromozomal Lokalizasyonu	27
Şekil 3.4 MC4R Geninin Kromozomal Lokalizasyonu	30
Şekil 5.1 BDNF Geni Val66Met Polimorfizmi Enzim Kesimi Görüntüsü	49
Şekil 5.2 NPY2R Geni NPY2R Ile195T/C Polimorfizmi Enzim Kesimi Görüntüsü	50
Şekil 5.3 UCP2 Geni -866G/A Polimorfizmi Enzim Kesimi Görüntüsü	50
Şekil 5.4 MC4R Geni C-2745T Polimorfizmi Enzim Kesimi Görüntüsü	51

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1	Bel Çevre Ölçümlerine Göre Sınıflama	13
Tablo 2.2	BKİ Değerlerine Göre Beden Ağırlığının Sınıflaması	14
Tablo 5.1	Çalışma Grubundaki Olgu Ve Kontrollerin Demografik Bilgileri	48
Tablo 5.2	Obez Olgular ve Kontrol Grubunda BDNF Geni Val66Met Polimorfizmi Genotip Dağılımları Ve Alel Frekansları	52
Tablo 5.3	Çalışılan Populasyonda BDNF Geni Val66Met Polimorfizmi Genotiplerine Göre Olgu ve Kontrol Grubunun Antropometrik Ölçüm Değerlerinin Dağılımı	53
Tablo 5.4	Obez Olgular ve Kontrol Grubunda NPY2R geni Ile195Ile Polimorfizmi Genotip Dağılımları ve Alel Frekansları	54
Tablo 5.5	Çalışılan Populasyonda NPY2R Geni Ile195Ile Polimorfizmi Genotiplerine Göre Olgu ve Kontrol Grubunun Antropometrik Ölçüm Değerlerinin Dağılımı	55
Tablo 5.6	Obez Olgular ve Kontrol Grubunda UCP2 -866G/A Polimorfizmi Genotip Dağılımları ve Alel Frekansları	56
Tablo 5.7	Çalışılan Populasyonda UCP2 -866G/A Polimorfizmi Genotiplerine Göre Olgu Ve Kontrol Grubunun Antropometrik Ölçüm Değerlerinin Dağılımı	57
Tablo 5.8	Obez Olgu ve Kontrol Grubunda MC4R Geni C-2745T Polimorfizmi Genotip Dağılımları ve Alel Frekansları	58
Tablo 5.9.	Çalışılan Populasyonda MC4R Geni C-2745T Polimorfizmi Genotiplerine Göre Olgu ve Kontrol Grubunun Antropometrik Ölçüm Değerlerinin Dağılımı	59

1. GİRİŞ

Obezite çoğu sanayileşmiş ülkelerdeki artan prevalansı sonucu halk sağlığının önemli problemlerinden biridir (Kopelman, 2000, Ogden ve ark., 2002). Obezite Tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, ve arteroskleroz gibi birçok hastalık için bir risk faktörüdür (Hubert ve ark., 1983). Obezite genetik faktörler ve çevresel etkilerin birlikte rol oynadığı multifaktöriyel hastalıklar grubunda kabul edilmektedir (Hill ve ark., 1998, Bell ve ark., 2005). Kişilerin genetik yapılarındaki küçük farklılıklar (varyantlar) aynı çevresel faktörlerin bireylerde değişik sonuçlar doğurmasına yol açmaktadır. Bunlar fizyolojik fonksiyonlara etki ederek bireyler arasında hastalıklara karşı değişik yatkınlık düzeyleri oluşturmaktadır. Aynı polimorfik çeşitlilikler bireylerin tedaviye olan tepkilerini de belirlemektedir. Bazı çalışmalar insanlardaki kilo farklılıklarının % 40-70'inin genetik faktörler tarafından belirlenebileceğini göstermektedir (Barsh ve ark., 2000, Rankinen ve ark., 2006). Davranış gibi (fazla yeme ve fiziksel aktivite yokluğu veya azlığı) çevresel faktörler ve sosyoekonomik durumlar bir bireyin obezite için riskini etkiler (Hill ve ark., 1998). Dolayısıyla obeziteye yatkınlık yapan genlerin belirlenmesi yol açtığı diğer hastalıkların önlenmesi açısından önemlidir. Epidemiyolojik çalışmalar da bireyin obeziteye yatkınlığına katkıda bulunan genetik faktörleri teyit etmiş ve ilgili genleri belirlemeye ve onların moleküler mekanizmalarını anlamaya yönelik çalışmalarda da büyük mesafeler alınmıştır. Bununla beraber, ülkemizde obezite genetiği üzerine yapılan çalışma sayısı sınırlıdır (Mergen ve ark., 2001, Yurtcu ve ark., 2009).

Günümüze obezite, kalp-damar hastalıkları ve Tip 2 diyabet gibi komplikasyonlarıyla birlikte epidemik sınırlara yaklaşmaktadır (Friedman, 2000). Bununla beraber, çevre faktörleri her bireyi aynı şekilde etkilemez. Bazı bireyler enerji alım ile tüketimi arasında dengeyi koruyabilirken; bir kısmında ise bu denge korunamamakta ve obezite gelişebilmektedir.

Bir halk sağlığı problemi olan obezite fazla vücut yağ birikimiyle sonuçlanan fizyolojik bir bozukluktur. Obezite, aynı zamanda yaygın olan diyabet,

hipertansiyon, kalp hastalıkları ve bazı kanserlerle ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Örneğin, ABD'deki son rakamlar Beden Kütle İndeksi (BKİ) 30 ve üzerindeki insanların prevalansının 2000'li yılların başında %30'ları aştığı ve fazla kilolu veya obez prevalansında %66'lara ulaştığını göstermektedir (<http://www.cdc.gov/nchs>). Kilo fazlalığı ve obezite genel olarak sağlıklı kabul edilenden fazla ağırlık değerleri aralığını ve bazı sağlık problemlerine neden olan bir durum olarak tanımlanmaktadır. Fazla kiloluluk ve obezite aralıkları erişkinler için BKİ adı verilen kilo ve boy kullanılarak hesaplanan değerler ile gösterilir (Kuczmarski RJ. ve ark., 2000). BKİ birçok kimse için o kişilerdeki vücut yağı ile korelasyon halindedir. Bu kriterlere göre BKİ 25 ila 29.9 arasında olanlar "fazla kilolu" , ve BKİ 30 ve üzeri olanlar da "obez" olarak değerlendirilir (Grundy ve ark.,2004, Alberti ve ark.,1998).

Obezite epidemik veya gün aşırı ortaya çıkan bir durum değildir. Davranış, çevre ve genetik faktörler gibi birçok faktörün obeziteye katkısı sözkonusudur (Vogler ve ark., 1995, Mutch ve ark., 2006). Vücut ağırlığı genler, metabolizma, davranış, çevre ve sosyo-ekonomik durum gibi birçok etkenin bir sonucudur (Vogler ve ark., 1995, Mutch ve ark., 2006). Davranış ve çevre kişilerin fazla kilolu ve obez olmalarında en büyük etkendir. Bu yüzden fazla kiloluluğu ve obeziteyi önlemede ve tedavide bu iki alan büyük önem taşımaktadır. Nitekim obezitede genetik faktörlerin etkisine rağmen, populasyonun genetik kompozisyonu hızla değişmeyeceğinden obezitedeki büyük artışta bu faktörlerin önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (Hill, ve ark., 1998).

Son yıllarda obezitenin monogenik formlarını gösteren olguların yanısıra multifaktöryel kalıtım gösteren obez olgu sayısı da hızla artmaktadır. Leptin (*LEP*), Leptin reseptörü (*LEPR*), Melanocortin 4 reseptörü (*MC4R*), Pro-opiomelanokortin (*POMC*) gibi genlerdeki mutasyonlar nadir olan monogenik formunu ortaya çıkarırken, bunların yanısıra daha birçok genlerle birlikte çevresel etkenlerinde beraber karıştığı multifaktöryel formu daha sık görülmektedir (Rankinen ve ark., 2006). Birçok aday gen şu ana kadar çalışılmış ve ilişkiler bulunmuştur. Bunlar arasından *MC4R* geni enerji dengesini düzenleyen

melanokortin yolağında reseptör olarak görev alır ve bu gendeki mutasyonlar farklı populasyonlarda obezite ile ilişkili bulunmuştur (Vaisse ve ark., 2000; Heid ve ark., 2005; Stutzmann ve ark., 2009; Loos ve ark., 2008). Beyin-Kökenli Nörotrofik Faktör (*BDNF*) geninde bulunan bir Tek Nükleotid Polimorfizmi (TNP) (Val66Met) ile obezite arasında daha önceki bir çalışmada Alman populasyonunda bir ilişki bulunamamasına rağmen (Friedel ve ark., 2005), Belçika populasyonunda en azından kadınlarda 66Met aleli ile bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Beckers ve ark., 2008). Bunun yanısıra Eşleşmeyen protein 2 (*UCP2*) insulin salınımı ve obezite gelişiminde rol oynadığı düşünülmekte olup ve yine *UCP2* TNP'leri farklı populasyonlarda obezite ile ilişkili bulunmuştur (Kovacs ve ark., 2005; Krempler ve ark., 2002). *NPY2R* de artan vücut ağırlığı ve gıda alımı nakavt farelerde gösterilen bu gendeki bazı varyasyonlar da farklı populasyonlarda obezite ile ilişkilendirilmiştir. (Torekov ve ark., 2006, Siddiq ve ark., 2007).

Bu çalışmada obezite oluşumuna yatkınlıkta rol oynadığı varsayıldığından dolayı seçilen aday genler şunlardır: *BDNF* geni Val66Met (rs6265) polimorfizmi, Nöropeptid Y 2 reseptör *NPY2R* Ile195T/C (rs1047214) polimorfizmi, *UCP2* geni 866G/A (rs659366) polimorfizmi ve *MC4R* geni 2745C/T (rs7242169) polimorfizmi. Bu bağlamda bu genlerdeki polimorfizmler ile obezite ve obezite-ilişkili klinik fenotipler ve vücut kompozisyon ölçümleri arasındaki ilişkilerin araştırılması planlanmıştır. Böylece söz konusu polimorfizmlerin obezite gelişimine etkisinin aydınlatılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezitenin Tanımı

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, vücut yağ dokusunun aşırı birikimiyle karakterize, sosyal, psikolojik ve medikal komplikasyonları olabilen bir metabolik bozukluktur (Alikışifoğlu ve ark., 2000). Obezite nadiren primer bir hastalığa bağlı olarak gelişir. Vakaların çoğunda belirlenmiş bir hastalık yoktur. Genellikle alınan enerji harcanandan fazladır ve bu grup basit (ekzojen) obezite olarak adlandırılır (Flier ve ark., 1998)

2.2. Obezite Sınıflandırması

Obezite vücutta aşırı yağ birikim olarak tanımlanır ve özelliklerine göre birkaç farklı şekilde sınıflandırılabilir.

1. Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre.
2. Obezitenin başlama yaşına göre.
3. Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre ayrılabilir.

2.3. Obezitenin Prevalansı

Günümüzde obezitenin görülme sıklığı her yaş grubunda artmaktadır. Bunun nedeni modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların fazla miktarda tüketilmesi ve çocukların fiziki aktiviteden uzaklaşarak televizyon ve bilgisayar oyunlarına yönelmeleridir (Güngör ve ark., 2002, Alemzadeh ve ark., 2003).

Ülkemizde obezitenin sıklığı ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olmakla birlikte Hüsrev Hatemi ve arkadaşlarının 1999–2000 yılları arasında yürüttüğü, 11 ilde

23888 kişinin tarandığı kesitsel bir popülasyon çalışmasında toplum genelinde fazla kilolu olma oranı %41.7 ve obezite prevalansı %25.2 bulunmuştur. Büyük kentlerimizde okul çağında ve adölesanlarda obezite prevalansının %10–15 gibi yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir (Kurdoğlu ve ark., 1989).

ABD, İsrail ve 13 Avrupa ülkesinde 1997 ve 1998 yıllarında, adölesanlarda yürütölen okul tabanlı çalışmalardan elde edilen veriler karşılaştırıldığında; ABD, İrlanda, Yunanistan ve Portekiz'in fazla kilolu olma açısından en yüksek prevalansa sahip oldukları gösterilmiştir (Lissau ve ark., 2004). Değişik Avrupa ülkelerinde yürütölen 21 çalışmadan elde edilen veriler batı ve güney Avrupa'da fazla kilolu çocuk prevalansının daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır. Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde fazla kilolu çocuk prevalansı %20–40 aralığında iken, kuzey Avrupa bölgelerinde %10–20 aralığında bulunmuştur (Lobstein ve ark., 2003).

Obesite prevalansının gittikçe artmasını etkileyen en önemli faktörler yaş, cinsiyet ve ırk olmakla birlikte sosyoköltürel düzey, ailede obez bireylerin varlığı ve beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve günlük enerji harcamasının azalmasının etkili olduğu bilinmektedir.

2.4. Etiyoloji

Obeziteye genetik yatkınlığı bulunan bireylerde farklı çevresel faktörler ve alışkanlıklar da obezitenin ortaya çıkması açısından önem taşımaktadır. Ancak gelişmiş ülkelerde hızla artan obezite prevalansı genetik nedenlerden çok çevresel faktörler ile ilişkilendirilmektedir. Çevresel faktörlerin başında, gelişmiş ülkeler kadar gelişmekte olan ülkelerin de ortak sorunu haline gelen sedanter yaşam ve kolay erişilebilen enerji ve yağdan zengin beslenme gelmektedir. Çocukluk çağında başlayan obezitenin erişkin çağda da büyük oranda devam ettiği bilinmektedir (Wabitsch 2000, Must ve ark., 1992).

Organizmada kalori alımı, alınan kaloringin harcanması ve depo edilmesi belli bir denge içinde olmakta bu dengenin bozulması ile obezite oluşmaktadır. Obezitenin daha çok artmış kalori alımı ile ilgili olduğu, olguların büyük bir kısmında altta yatan başka bir hastalığın olmadığı görülmektedir. Bu tip obeziteye basit, idiyopatik, ekzojen ya da primer obezite denir. Obez kişilerin büyük kısmı bu gruptadır. Ekzojen obezite etyolojisinde çeşitli faktörler rol almaktadır.

2.4.1. Obeziteyi Etkileyen Risk Faktörleri

2.4.1.1. Yaş

Obezite her yaşta görülmektedir. Kadın ve erkeklerde en azından 50-60 yaşlarına kadar yaşa bağlı artış göstermektedir (Durukan 2001). Şişman yetişkinlerin önemli bir oranında şişmanlığın çocukluk hatta süt çocukluğu döneminden itibaren başladığı ileri sürülmektedir. Obezitenin gelişiminde özellikle önemli üç dönem vardır. Bu dönemler; doğum öncesi, beş-yedi yaş ve ergenliktir (Peker ve ark., 2000). Vücut yağının düzenlenmesi intrauterin dönemde başlar. İntrauterin dönemin ikinci yarısından itibaren yağ hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi nedeniyle yağ dokusu artar. Doğumda vücut ağırlığının % 16'sını yağ dokusu oluşturur.

Ergenlik, kalıcı yağlanmanın olduğu son kritik evredir. Kızlarda yağlanma erkeklerden daha çok olup, uzun süreli izleme çalışmaları, yetişkin obez kadınların % 30'unun ergenliğin erken evrelerinde de obez olduklarını göstermektedir. Obez bebeklerin, normal tartılı bebeklere göre 5 yaşında obez olma olasılığı 2,5 kat daha fazladır.

2.4.1.2. Cinsiyet

Obezite, her iki cinste de görülmele birlikte kadınlarda görülme sıklığı daha yüksektir. Kadınlarda daha yüksek oranda görülmesinin nedeni olarak, gebelikte

kazanılan ağırlığın emzirme döneminde verilememesi, birbirini izleyen gebelikler ve menapoz döneminde hormon dengesinin bozulması gibi etkenler olarak düşünülmektedir. Kız adölesanlarda obezitenin başlama ve devam etme riski erkek adölesanlara göre daha fazladır. Obezite kızlarda ergenliğin erken başlaması ve erken menarş ile birlikte görülür. Her vücut ağırlığı birimi için kızlar erkeklerden daha fazla yağ içermektedir (Durukan 2001). Ayrıca obezitenin çocukluk çağında başladığı yaş, erişkin çağdaki ciddiyeti ile de yakından ilişkilidir (Trost ve ark., 2001).

2.4.1.3. Genetik Faktörler

Obezite gelişmesinde genetik etkenlerin rol aldığı bilinmektedir (Maffeis 2000). Obezite oluşumunda genetik yatkınlığın varlığı ve bazı ailelerde obeziteye eğilimin olduğu bilinmektedir (Birch ve ark., 1998). Çocukluk yaş grubundaki obezitede ebeveyn-çocuk ilişkisi yapılan çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur. Her iki ebeveyn obez ise, çocuğun obez olma olasılığı % 80, sadece biri obez ise % 40, her ikisi de obez değilse % 7 oranında bulunmuştur. İkizlerde yapılan çalışmalarda, obezitede genetik eğilim fikrini desteklemektedir. Tek yumurta ikizleri, kilo ve deri altı yağ kalınlığı yönünden değerlendirmeye alındıklarında birbirine çift yumurta ikizlerinden daha çok benzerlik gösterirler. Bu da genetik etki ile uyum gösterir (Peker ve ark., 2000). Monozigot ikizlerden biri obez ise diğzerinin de obez olma olasılığı, dizigot ikizlere göre daha fazladır. Monozigot ikizlerde BKİ neredeyse benzer olup, bu durum ağırlık kontrolünde genetiğin rolünü gösterir. Evlat edinilen çocukların yağ dağılımının ve BKİ'lerinin kendi ana-babalarına benzediği de gösterilmiştir. (Günöz 2001, Cinaz ve ark., 2003, Poskitt 1980, Trost ve ark., 2001, Maffeis 2000, Birch ve ark., 1998). Ayrıca aynı ailedeki bireylerin BKİ, derialtı yağ dokusu dağılımı, bel/kalça çevresi oranının birbirine benzer olduğu gösterilmiştir (Şarbat ve ark., 1999).

Obezite ile ilişkisi gösterilen genlerden bazıları şunlardır: β adrenerjik reseptör geni (BAR), Lipoprotein lipaz geni, Apolipoprotein D geni, Apolipoprotein B geni,

LDL reseptörü, Dopamin reseptör D2, İnsülin reseptörü, Melanokortin 4 reseptörü, TNF, Glukokortikoid reseptörü, *UCP2* geni, leptin (Ob) geni ve Leptin reseptörü.

2.4.1.4. Çevresel Faktörler

Obezite gelişiminde ailenin eğitim ve gelir düzeyi, çocuğun ve ailesinin beslenme alışkanlıkları, çocuğunun aktivite derecesi ve televizyon seyredilmesine ayrılan süre önemli risk faktörleridir. Araştırmalar annenin eğitim düzeyi düşükçe çocuklarında obezite görülme sıklığının arttığını göstermektedir (Baughcum ve ark., 2000). Gebelikte annenin sigara içmesi ile çocukluk obezitesi arasında ilişki vardır (Von-Kries ve ark., 2002). Fizik aktivite ve beslenme alışkanlıklarında kültürel faktörlerin önemli rolü olduğu kabul edilmekte ve obezlerin beslenme şeklinin, fazla yeme isteğinin ve sedanter yaşantısının aileden gelen alışkanlıklarının sonucu olabileceği bildirilmektedir (Trowbridge ve ark., 2002, Hood ve ark., 2000).

Gelişmiş ülkelerde obezitenin düşük sosyoekonomik gruplarda ve kalabalık ailelerde daha sık olması bu kesimde beslenme ve sağlıkla ilgili bilgi eksikliğinin daha yaygın oluşuna, aktivite azlığına, yüksek kalorili gıdaların ucuzluğuna ve uygun besin bulabilme olanaklarının kısıtlı olması nedeniyle kişileri tek yönlü beslenmeye yöneltmesine bağlanmaktadır (Durukan 2001, Günöz ve ark., 2003, Özenoğlu ve ark., 2000). Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde yiyeceğe kolay ulaşılması ve sedanter yaşam obezitenin yüksek oranda görülmesine yol açar.

2.4.1.5. Diyet ve Yeme Alışkanlıkları

Günümüzde, toplumların beslenmesinde yağdan, sukrozdan, sodyumdan zengin, posadan fakir bir diyetin yer aldığı görülmekte, işlem görmemiş gıdaların tüketimi giderek azalmaktadır. Esas problemin, diyetin yağ ve karbonhidrat kısmındaki dengesizlikten kaynaklandığı ve beslenme bilgisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Aşırı kilolu çocukların diyetlerinde fazla enerjiyi yağdan aldıkları belirtilmektedir (Durukan 2001).

Hızlı yeme ve az çiğneme de obezite oluşumunda kolaylaştırıcı faktörlerdir. Modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlığında kalori ve yağ yoğunluğunun fazla oluşu (fast food tarzı beslenme ve kalori yoğunluğu yüksek içecekler) obezite sıklığının artışında bir risk faktörüdür. Günde üç ya da daha fazla beslenen ve öğünlerini düzenli tüketen kişilerde, günde bir ya da iki kez düzensiz beslenen kişilerden daha az sıklıkta obeziteye rastlanmaktadır (Şarbat ve ark., 1999).

2.4.1.6. Fiziksel Aktivite (FA)

Sedanter yaşam biçiminin bir uzantısı obezitedir. Obezite genellikle düşük FA ile beraberlik göstermektedir (Durukan 2001). Her türlü fiziksel aktivite enerji harcamasını gerektirir. Fiziksel aktivite ile enerji harcaması arasındaki etkileşim şişmanlığın oluşmasında önemli rol oynar (Günöz ve ark., 2003, Sothorn ve ark., 2003). Fiziksel olarak inaktif bir yaşam sürdürenler ya da inaktif hale gelenler, genellikle aktif kişilere göre daha obezdir. Hareketsizlik, obezite nedeni olarak gözlenmekte, obezite ise hareket eksikliğine yol açarak kısır bir döngü oluşturmaktadır (Peker ve ark., 2000).

Televizyon izleme, video oyunları oynama ve bilgisayar kullanma gibi fiziksel aktiviteyi azaltan aktiviteler obezite ile yakından ilişkilidir. Televizyon seyretme süresi fazlaştıkça kişinin oturma süresi artmakta, bu da BKİ’inde artışa yol açmaktadır (Durukan 2001, Robinson 1999).

2.4.1.7. İntrauterin Etkiler

İntrauterin dönemdeki maternal faktörlerin, postnatal obezitede etkili olduğu bugün de bilinmektedir. Örneğin ikinci dünya savaşı sırasında gebe olan ve

gebeliğinin ilk iki trimestrinde ağır açlık yaşayan gebelerden doğan çocuklarda, 18 yaşında obezite sıklığı iki kat fazla bulunmuştur. Düşük doğum tartısının erişkin yaşlarda abdominal yağlanmaya neden olduğu da gösterilmiştir. Diyabetik anne çocuklarında sekiz yaşlarında obezite oranı yüksek bulunmuştur (Günöz ve ark., 2003). Prenatal ve neonatal hiperinsülinizmin hipotalamik ventromedian nükleusta değişikliklere yol açtığı ileri sürülmüştür (Günöz ve ark., 2002, Himes ve ark., 1994).

2.4.1.8. Psikolojik Faktörler

Bazı çocuklarda psikolojik sorunlara tepki olarak aşırı iştahsızlık görülebileceği gibi, bazılarında bu tepki fazla yeme şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Obez çocuklarda özellikle puberte döneminde arkadaş edinememe, grup faaliyetlerine katılmama gibi ortaya çıkan psikolojik bozukluklar çocuğun obezite derecesini arttırmaktadır (Şarbat ve ark., 1999, Yiğit ve ark., 2002). Nadir olarak obezite, psikiyatrik bir hastalığa eşlik edebilir. Mental retarde çocuklarda da obezite sıklığı yüksektir (Şarbat ve ark., 1999).

2.5 Antropometrik Ölçümler

2.5.1 Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA)

Dokulardan geçirilen alternatif akımı dokuya özgü dirence bağlı olarak bir voltaj düşüşü gösterir. BİA ile dokuların kompozisyonu yağsız vücut bölümü ve vücut yağ bölümü olarak iki bölümde değerlendirilebilir (Abrahamsen ve ark., 1996). Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırırken iskelet kası ve viseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir. Bu özellik BİA kullanımının temelinde yatan prensiptir (Baumgartner ve ark, 1990). BİA yönteminin fiziksel prensibi yağsız vücut bölümünün yaklaşık % 73 elektrolitli vücut sıvısı içermesi ve % 5-10 oranında sıvı

içeren vücut yağ bölümünden elektriği daha iyi iletmesine dayanır (User's Guide for Bodystat 1500).

Çok düşük seviyeli uyarıcı bir elektrik akımının (500 μ A - 800 μ A) 50 kHz'lik bir frekansla vücuda verilip daha sonra bu elektrik akımına karşı gösterilen direncin (biyoimpedans) ölçüldüğü bir metottur (Karakaş ve ark., 2005). Reaktans ve direnç birlikte impedansı belirler ve bazı sistemler bu elektriksel doku özelliklerinin ayrı ayrı ölçülmesi için tasarlanmıştır. Toplam vücut yağı analizi için sistemlerin genellikle 50 kHz'te kullanım için tasarlanmış olmasına rağmen çoklu frekans ölçümleri de yapılabilir. Çoklu frekans BIA sistemleri tipik olarak vücut yağına ek olarak sıvı dağılımının analizi için de tasarlanmıştır (Baumgartner ve ark, 1990). İletken volümü, diğer bir deyişle vücut suyu ile orantısal olan vücut impedansını ölçmek için, el ve ayaktaki tetrapolar elektrotlar arasından geçirilir. Elektrotların farklı pozisyon ve sayıda kullanılması yarı vücut (koldan bacağı), tüm vücut (her iki koldan her iki bacağı) ve bölgesel (ekstremiteler veya ekstremitelerin bir bölümü gibi) impedans, direnç ve reaktans analizlerine imkan vermektedir (Tan ve ark, 1997). Elde edilen impedans değerinin sabit denklemlerde yerine konması ile vücut yağ yüzdesi, vücut yağ miktarı, yağsız vücut yüzdesi, yağsız vücut kütlesi, vücut su yüzdesi, vücut su miktarı gibi vücut bileşenleri hesaplanmaktadır (Sifil ve ark., 2001).

Sağlıklı bir ölçüm için kişi (Öncü, 2009);

- 1- Ölçümden 4 saat önce yeme ve içmeyi bırakmalıdır.
- 2- Ölçümün 12 saat öncesinde egzersiz yapmamalıdır.
- 3- Test öncesi mesanesini tamamen boşaltmalıdır.
- 4- Ölçümden 48 saat önce alkol almamalıdır.
- 5- Diüretik etkili ilaç ve gıda almamalıdır.

Çok iyi geliştirilmiş ve kalibre edilmiş sistemler uygun şekilde kullanılırlarsa ve ölçüm koşulları dikkatle kontrol edilirse tekrarlanabilirlik düzeyi mükemmeldir. BIA güvenli indirekt bir yöntem olması, kısmen düşük maliyet içermesi, etkili bir değerlendirme yöntemi olması gibi nedenlerle kliniklerde, hastaların vücut

kompozisyonlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Gülcan ve Özkan, 2006; Üçok ve ark., 2009a)

2.5.2 Antropometrik Ölçümler

Antropometri, insan vücudunun bileşiminin, orantılarının ve tipinin ortaya konabileceği, evrensel olarak uygulanabilen pahalı olmayan ve noninvaziv basit bir yöntemdir. Antropometrik ölçümler beslenme durumunun saptanmasında; büyüme, yağsız vücut dokusu ve yağ dokusu miktarının ve vücutta dağılımının göstergesi olması nedeniyle önem taşır (Pekcan, 2008).

Antropometrik ölçümler kolay, hızlı ve pratik oldukları için vücut kompozisyonun ölçümlerinde sıklıkla kullanılırlar (Öncü, 2009). Antropometri bebeklikten yaşlılığa kadar her dönemde uygulanabilir.

2.5.2.1 Vücut Ağırlığı ve Boy Uzunluğu

Vücut ağırlığı ölçümü beslenme durumunun göstergesi olarak sıklıkla kullanılır ve vücuttaki toplam yağ, kas, su ve kemiklerin toplamıdır (Pekcan, 2008). Vücut ağırlığı yetişkinlerde su alım ve kayıp durumuna göre 1-2 kg değişiklik gösterir. Kemikte ve kasta yaşa bağlı değişiklikler; adipoz dokuda, enerji alım ve fiziksel aktivite düzeylerine göre farklılık gösterir (Baysal, 1999).

Boy uzunluğu, genelde vücut ve iskelet yapısının temel göstergesidir. Boy uzunluğu linear büyümenin ölçümüdür ve bedensel gelişimi en iyi tanımlayan antropometrik değişkenlerden biridir (Özçelik ve Yardımcı, 2006).

2.5.2.2 Çevre Ölçümleri

Çevre ölçümleri vücut dansitesi, yağsız vücut dokusu, yağ doku kütlesi, total vücut protein kütlesi ve enerji depolarının göstergesidir. En sık üst orta kol, bel,

kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır (Öncü, 2009). Bununla birlikte baş, boyun, omuz, göğüs, karın ön kol, dirsek ve diz bölgelerinden de çevre ölçümleri yapılabilir. Bel çevresi son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bel çevresi karın bölgesinde biriken, visseral ve derialtı yağını, karın kaslarının tonusunu en iyi şekilde yansıtır (Ergün ve Erten, 2004). Bel çevresi, BKİ'ye göre ayarlandığında, bel çevresinin tüm mortalite sebepleri ile direkt ilişkili olduğu görülür (Çağlayan, 2008). Bel çevresi erkeklerde 94 cm ve üzeri, kadınlarda 80 cm ve üzeri sağlık riski artışı; erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzeri ölçümler ise metabolik sendrom için yüksek riski gösterir (Tablo 2.1) (Ersoy ve Çakır, 2007).

Tablo 2.1: Bel çevresi uzunluğuna göre yapılan sınıflandırma (Ergün ve Erten, 2004)

	Normal Bel Çevresi (cm)	Artmış Risk Bel Çevresi (cm)	Yüksek Risk Bel Çevresi (cm)
Erkek	<94	94-101	>102
Kadın	<80	80-87	>88

Vücuttaki toplam yağın miktarı kadar dağılımı da önemlidir. Yağın abdominal bölgede ve iç organlarda toplanması (android tip-elma tipi şişmanlık), insülin direnci ve tip II DM, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı ve ateroskleroz oluşumuna yol açmaktadır. Yağın ekstremitelerde gluteofemoral bölgede toplandığı obezitede (jineoid tip-armut tipi şişmanlık) ise bu hastalıklar için risk daha düşüktür. Bu nedenle obeziteye bağlı riskin değerlendirilmesinde bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle elde edilen bel/kalça oranı önemlidir (Ersoy ve Çakır, 2007). Erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.8 üzerindeki değerler abdominal obezite lehinedir. Bel/kalça oranının erkeklerde 1'i kadınlarda ise 0.8'i geçmemesi gerekir (Çöl, 1998). Kalça çevresi intraabdominal yağ kütesinden çok subkutan yağ ile daha yakından ilişkidir. Kalça çevresinin değeri vücut bileşiminin hesaplanmasında sınırlıdır (Çağlayan, 2008). Bel-kalça çevresi ölçümleri; doğum sonrası durum, gün içerisinde ölçüm zamanı, ayakta durma şekli, solunum derinliği, ölçüm yeri ve ölçen kişi etmenlerinden etkilenmektedir (Pekcan 2000).

2.5.2.3 Beden Kütle İndeksi (BKİ- Quetelet İndeksi)

BKİ ilk kez 1835 yılında Quetelet tarafından tarif edilmiştir (Despre's, 1994). BKİ, toplam vücut yağı ile korelasyon gösteren vücut ağırlığının kilogram cinsinden değerinin, boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle (kg/m^2) elde edilen bir formüldür ve günümüzde en sık kullanılan yöntemdir (Çağlayan, 2008; Çayır, 2009; Öncü, 2009; Üçok ve ark., 2009b). BKİ tıbbın pek çok alanında hem hasta gruplarını tanımlamada kullanılan bir ölçüt, hem de bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Çatalyürek ve ark., 1999). Ayrıca BKİ ölçümü kolay ve basit olduğu için özellikle çok kalabalık grupların ölçümünün yapıldığı epidemiyolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılır (Sevimli, 2008). BKİ ve özellikle de vücut yağ oranı ölçümü başta obezite, kardiyoloji ve nefroloji olmak üzere birçok klinik bilimlerinde, halk sağlığı ile ilgili alanlarda ve spor bilimlerinde sık olarak bireylerin sağlık durumu hakkında bilgi sahibi olunması amacı ile yapılmaktadır (Kaya ve Özçelik, 2005). BKİ vücut yağ kütlesi hakkında doğrudan bilgi vermez ve fazla kas kütesinden dolayı bazı kişilerin VKİ'si yüksek bulunur (Guyton ve Hall, 2007). WHO'nun kabul ettiği, BKİ değerlerine göre bireyler; zayıf, normal, kilolu, obez olarak sınıflandırıldığı gibi obezlerde kendi aralarında sınıflara ayrılabilir (Tablo 2.2) (Çayır, 2009). Günümüzde obeziteyi belirlemek için WHO'nun 1988'de Garrow tarafından tanımlanmış olan BKİ değerleri kullanılmaktadır (Çağlayan, 2008).

Tablo 2.2: BKİ değerlerine göre vücut ağırlığının değerlendirilmesi (Özçelik ve Yardımcı, 2006).

VKI	WHO Sınıflandırması
<18,5	Düşük kilo
18,5-24,9	Sağlıklı, normal
25,0-29,9	Pre-obez
30,0-34,9	Obez (hafif)
35,0-39,9	Obez (orta)
≥40	Obez (ağır- morbid)

3. OBEZİTE GENETİĞİ

3.1.Genel Giriş

Bilimsel araştırmalar genetiğın obezitede rol oynadığını göstermiştir (Sözen 2007). Bardet-Biedl ve PraderWilli sendromu gibi hastalıklarda genler direkt olarak obeziteye yol açmaktadırlar (Farooqi ve ark., 2004). Bununla beraber, genler daima geleceği tahmin edememektedir. Bir kimsenin fazla kilolu olabilmesi için genler ve davranış her ikisi birlikte olmak durumundadır. Bazı durumlarda ise birden fazla gen bir kimsenin obeziteye duyarlılığını artırabilmekte ve çok fazla besin almak ve az fiziksel aktivite gibi dış faktörleri de gerektirmektedir. Bunların yanısıra diğer katkıda bulunan faktörler arasında Cushing's hastalığı ve polikistik ovaryum sendromu gibi bazı hastalıklarla birlikte steroidler ve antidepresanlar gibi bazı ilaçların alımı da yer almaktadır (Kopelman 1994). Yüksek kalorili dietler, fiziksel aktivite yokluğu veya azlığı, yaş, sosyo-ekonomik durum, ırk, sigarayı bırakma ve aile öyküsü de diğer risk faktörleri arasındadır.

İnsanlarda görülen nadir monogenik obezite formlarının, olguların çoğundan sorumlu olmadığı gözükmele birlikte; yaygın obezite formları genler ve çevre arasındaki kompleks etkileşimden olabileceği düşünölmektedir (Mutch ve ark., 2006). Aynı zamanda genlerin obeziteyi etkileyebildiği mekanizmalar arasında vücut yağ kalıbı, iştah düzenleme ve diğer metabolik ve sinyal yolları (pathways) sayılabilir.

Ailesel yığılmalar ve ikiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine kıyasla elde edilen daha büyük konkordans insanlarda obezitenin genetik etkisini destekleyen kanıtlar arasında yer almaktadır (Stunkard ve ark., 1986).

Aşağıdaki bazı genlerdeki mutasyonların insandaki obezitenin monogenik formlarına yol açtığı bilinmektedir. Bunlardan bazıları şunlardır: *LEP* (7q31.3), *LEPR* (1p31), *POMC* (2p23.3), *PCSK1* (5q15-q21), *MC4R* (1 8q22), *MC3R* (20q13.2-

qI3.3), *GPR24* (22qI3.2), *SIMI* (6qI6.3-q21), *NROB2*. İnsanda obezitenin monogenik formlarına en çarpıcı örneklerden birini *LEP* genindeki mutasyonlar oluşturmaktadır. Bu nedenle leptin eksikliği ve dolayısıyla obeziteye yol açan mutasyonun leptin hormon terapisi ile geri çevrilebildiği gösterilmiştir. (Murphy ve ark., 1997, Farooqi ve ark., 2004, Gibson ve ark., 2004).

Ayrıca birçok lokus ve birçok aday gen ve bu genlerdeki mutasyonlar ile poligenik, multifaktöryel geçiş modelli fazla kiloluluk veya obezite arasında ilişki olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir. Bu lokuslar arasında *LEPR*, *POMC*, *PPARG*, *UCPI*, *UCP2*, *UCP3*, *PCI*, *TNF*, *MC4R*, *LEP*, *LIPE*, *LDL* ve *SIMI* sayılabilir (Rankinen ve ark., 2006). Bu genlerden bir kısmının da içinde olduğu melanokortin sinyal yolu ön plana çıkmaktadır ve bu sinyal yolunda rol oynayan birçok gendeki ve ilişkili genlerdeki mutasyonların obezite ve ilgili fenotiplerle ilişkili olduğu birçok çalışmada ortaya konmuş ve çalışmalar hala devam etmektedir.

"İnsan obezite gen haritası" nın 2005 yılı güncellemesine göre son durum; mutasyon oluşturulduğunda veya transgen olarak farede ifade edildiğinde vücut ağırlığı ve yağlılığını etkileyen fenotiplerle sonuçlanan 244 gen bulunmuştur. Ayrıca, 61 genomik taramardan ortaya çıkan insan obezite kantitatif özellik lokusları (QTL =Quantitative trait loci) sayısı = 253 olarak tesbit edilmiştir (Rankinen T. ve ark., 2006). Bu QTL'leri içine alan toplam 52 genomik bölge 2 veya daha fazla çalışma ile desteklenmiştir (Rankinen ve ark., 2006). Bunların yanısıra, spesifik genlerdeki DNA dizi varyasyonu ile obezite fenotipleri arasındaki ilişkilendirme çalışmalarında 127 aday gende 426 pozitif bulgu elde edilmiştir. Bu genlerden 22' si en az 5 pozitif çalışma ile desteklenmiştir (Rankinen ve ark., 2006).

3.2 Polimorfizm

Kişiler arasındaki genomik farklılık büyük oranda "TNP" olarak adlandırılan tek nükleotiddeki değişiklikler tarafından oluşturulur. Bu, tek nükleotid polimorfizmleri, bir gen tarafından kodlanan proteinin fonksiyonunu önemli derecede bozduklarında

mutasyon olarak adlandırılırlar. Eğer bu protein, patojenik olarak önemliyse bu mutasyon, çevresel faktörlerden bağımsız olarak monogenik bir hastalığa neden olur: Tek mutant gen, tek değişmiş protein, tek hastalık. Yaygın bir hastalık kantitatif fenotipik özelliklerin çeşitliliğinden sorumlu olan TNP varyantlarının kombinasyonundan oluşabilir (Collins ve ark., 1997). İnsan genomundaki DNA, farklı tipte, kalıtılabilen değişiklikler gösterir. Belirli bir DNA dizisindeki herhangi bir değişikliğe mutasyon adı verilmekle birlikte, mutasyon terimi genellikle bir hastalığa yol açan dizi değişikliği anlamında kullanılmaktadır. Alel değişikliği - alelik varyant terimi ise, bir hastalığın fenotipini etkileyebilmesine rağmen hastalığa neden olmayan farklılıklar olarak kabul edilir. (Claustres, 2004).

Bir lokustaki bir alel frekansı 0.01'den daha fazla meydana geliyorsa, bu alel dizi değişikliğine polimorfizm adı verilir (Claustres, 2004). Polimorfizm örnekleri çoğu kez DNA'nın kodlanmayan bölgelerinde yer alır. Ancak bu değişimler kimi zaman hastalığa neden olan bir genin içinde veya çok yakınında yer alabilir. Bu durumda polimorfizmin kalıtımı bize hastalığın tanısı için yardımcı olur. İnsan genomunda yer alan DNA polimorfizm örnekleri genel olarak dört grupta değerlendirilir. Bunlar;

- Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmleri
- Değişken sayıda ardışık dizi polimorfizmleri
- Basit dizi tekrarları
- Tek nükleotid polimorfizmleridir.

Polimorfizmler popülasyonda düşük sıklıkta olmasına karşın bazı durumlarda çok önemlidirler. Polimorfizimlerin yaklaşık %90'nını oluşturan ve insan genomunun yüksek çeşitliliğinin doğal etkeni olan TNP belirli hastalıklara yatkınlığı arttırabilir ya da azaltabilir. Bu etkilerini de, ilaç yanıtını değiştirmelerinde olduğu gibi, fizyolojik fonksiyonları düzenleyerek veya bozarak yaparlar (Claustres, 2004, Solak ve ark., 2000).

TNP genotiplemesi genetik haritalama, farmakogenetik çalışmalar, etken madde araştırmaları ve popülasyon genetiğini de içine alan geniş bir yelpazedeki genetik

çalışmalar için son yıllarda tercih edilen bir teknoloji haline gelmiştir. TNP'ler bu etkilerini ya ilaç yanıtını değiştirerek, ya da fizyolojik fonksiyonları düzenleyerek veya bozarak yapar (Ota ve ark.,2007).

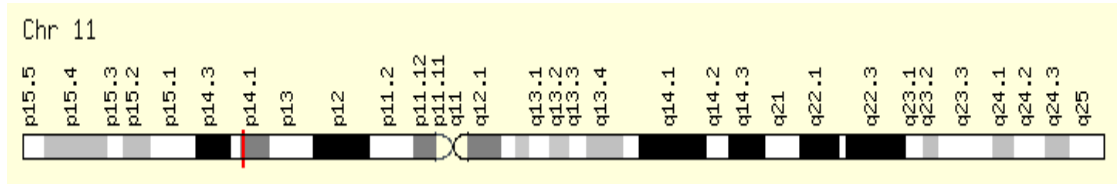
3.3 Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör (*BDNF*)

3.3.1 *BDNF* Genel Özellikleri ve İşlevi

BDNF omurgalılarda sinir sisteminin gelişiminde önemli roller oynayan küçük salgılanan proteinlerden ibaret olan nörotrofin (NT) ailesinin sinir büyüme faktörü (*NGF*) ve nörotrofin-3 ve -4/5 ile birlikte bir üyesidir (Reichardt, 2006, Chao ve ark., 2006). *BDNF* geni ilk olarak Maisonpierre ve ark. (1991) ile Özçelik ve ark. (1991) tarafından 11. kromozomun kısa kolunda (11p13) belirlenmiş daha sonra Hanson ve ark. (1992) tarafından 11p13 ile 11p14 bantları arasında bulunduğu gösterilmiştir (Neves-Pereira ve ark., 2002). 66856 bazdan oluşan bu gen, 11. kromozomun kısa kolu (p) üzerinde; 27633016 baz çifti ile 27699872 baz çifti arasına lokalize olmuştur (Şekil 3.1). *BDNF* geni 247 aminoasitten bir proteini kodlar. 27818 Da ağırlığında, monomer ve heterodimerlerden oluşan bir salgı proteinini sentezler. Protein tipi salgı proteindir. Timmusk ve ark. (1993) farede *BDNF*'nin genomik yapısını ortaya koymuştur.

BDNF geni; protein sentezini denetleyen, promotör elementlerine sahip dört kısa 5' eksona ve olgun *BDNF* proteinini kodlayan 1 tane 3' eksona sahiptir (Skibinska ve ark. 2004). Ekson 4; en çok akciğer ve kalpte eksprese olurken, ekson 1, 2, 3 transkriptleri en çok beyinde bulunur. Ekson 3 içeren transkript, hipokampus ve kortekste nöronal aktivite kontrolünde önemli etkiye sahiptir (Lu 2003). İnsan *BDNF* geni 11q13 lokusunda lokalizedir ve 11 ekzon içerir (Jones ve Reichardt 1990, Pruunsild ve ark., 2007). *BDNF* özellikle merkezi sinir sisteminde (MSS) hayat boyunca çok miktarda bulunur. (Leibrock ve ark., 1989, Ernfors ve ark., 1990). Gelişim esnasında, *BDNF* geni ekspresyonu diğer dokulara kıyasla sinir sisteminde daha zengindir, ve onun beyindeki düzeyi postnatal gelişim sırasında dramatik

şekilde artar (Bartkowska ve ark., 2010). Erişkin MSS’de, *BDNF* en yüksek mRNA ve protein seviyeleri hipokampus, amigdala, serebral korteks, ve hipotalamusda olmak üzere geniş bir dağılım kalıbı gösterir (Tang ve ark., 2010, Webster ve ark., 2006, Hofer ve ark., 1990). *BDNF* mRNA ekspresyonu çoğunlukla nöronlara sınırlıdır ve belirlenemediği sadece birkaç beyin alanı mevcuttur (Hofer ve ark., 1990, . Schmidt-Kastner ve ark., 1996).



Şekil 3.1: *BDNF* geninin kromozomal lokalizasyonu

3.3.2 *BDNF* Geni ve Obezite

BDNF proteininin nörolojik gelişimde ve sinaptik iletimindeki önemi; öğrenme ve hafızadaki rolünün ötesinde, vücut ağırlığını kontrol ve enerji hemeostazı için de gerekli olduğunu gösteren deliller mevcuttur. Örneğin, obezite ve Tip2 diyabetli bireylerde dolaşımda düşük düzeyde *BDNF* proteini bulunmakla birlikte (Krabbe ve ark., 2007), periferdeki *BDNF* konsantrasyonları ile BKİ arasında çocuklar ve erişkinlerde ters bir ilişki de bulunmuştur (Lommatzsch ve ark., 2005). Bununla beraber, Tip 2 diyabetli insanlarda *BDNF* plazma düzeyleri obeziteden bağımsız olarak düşmüştür ki bu da *BDNF*’nin obezite ve insülin direncini farklı bir mekanizma ile düzenleyebileceğini öngörmektedir (Pedersen ve ark., 2009). İlâveten, benzer veriler iki özgün olgu raporlarında da ortaya çıkmıştır. Bunlardan birinde (46,XX, inv(11) (p13p15.3)) kromozom inversiyonlu bir çocuk tanımlanmıştır. Bu çocukta düşük düzeyde serum *BDNF* protein düzeyi belirlenmiş ve çocukta kompleks bir sinirsel davranış fenotipi ile birlikte şiddetli obezite ve hiperfaji gözlenmiştir (Gray ve ark., 2006). Daha detaylı bir olgu olan diğesinde ise, *BDNF*’ye benzer bir reseptör olan, TrkB, sinyallemedeki bozulma ile sonuçlanan heterozigot missens substitüsyon mutasyonlu hiperfajik obez bir çocuk betimlenmiştir (Yeo ve ark., 2004). Bundan başka, *BDNF*’nin bir kopyası mutasyonla inaktif hale gelen

(haplo-yetersizlik) insanlarda hiperfaji ve obezite ile bağlantılı sendromik fenotipler ile ilişkilendirilmiştir. Böyle olgular arasında Wilms tümör, aniridya, genitoüriner anomaliler, mental retardasyon sendromu (WAGR) ve obeziteli mental retardasyon sendromu (WAGRO) sayılabilir ki bunlar en azından *WT1* ve *PAX6* genlerini ve bazen de *BDNF* genini de içeren 11p13 kromozom bölgesindeki delesyonlardan kaynaklanır (Lennon ve ark., 2006, Marlin ve ark., 1994). Hassas bir şekilde WAGRO hastaları populasyonunda gerçekleştirilen detaylı başka bir çalışma ise *BDNF*'nin kısmi ve tam delesyonu tüm olgularda çocuklukta ortaya çıkan obezite ile ilişkilendirilmiş (BKI ≥ 95 persentil) ve geniş aralıklı hiperfaji skorları elde edilmiştir (Han ve ark.2008). Bundan başka, yakın zamanlarda retinoik asid-indüklenmiş 1 (*RaI1*) haplo-yetersizliği beslenme, doyumluk ve yağ depolama kalıplarını farede ve insanda etkilediği gösterilmiştir. *RaI1*+/- farelerde, azalan *RaI1* ekspresyonu doyumluk cevabının baskılanması ve belirgin hiperfajiye yol açan 2.5 kat azalmış hipotalamik *BDNF* ile sonuçlanmıştır (Burns ve ark., 2010).

Bu veriler, *BDNF* yolu dahil, *RaI1* haplo-yetersizliği tarafından değiştirilen aşağı yolların çocukluk obezitesi yüksek insidansı ile karakterize Smith-Magenis sendromu fenotipine katkıda bulunabileceğine dair dolaylı deliller teşkil etmektedir (Edelman ve ark., 2007). Bu çalışmaların genel analizi *BDNF*'nin enerji hemostazında rol oynadığını ve onun düzenlemesindeki bozuklukların betimlenen tüm olgulardaki obez fenotiplere yansıdığını göstermektedir. Azalan doyumluk ve hiperfaji yağ birikimi ve *BDNF*'nin besin alımının düzenlenmesindeki rolü ile ilişkili olduğunu su götürmez bir şekilde açıklayabilen *BDNF* eksikliğin özelliğidir.

3.3.3. *BDNF* Geni ve Yeme bozuklukları

Yeme bozuklukları yaygın ve kompleks psikiyatrik hastalıklardır. Aynı zamanda kilo ve vücut şekliyle ilgili tutum ve algı rahatsızlıkları ile karakterizedir (Hashimoto ve ark., 2005). Klinik olarak belirgin bozukluğa neden olan yeme ve kilo kontrol davranışındaki şiddetli rahatsızlıklar olan anoreksia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN) ve atıştırma tarzında yeme bozukluğu (BED) dur (Dalle 2011, Siep ve

ark., 2011). Bu rahatsızlıklar depresyon, madde bağımlılığı, ve anksiyete bozuklukları gibi diğer psikiyatrik bozukluklarla birlikte bulunur (Krug ve ark., 2009, Cohen ve ark., 2010).

Yeme bozukluklarının altında yatan sebepler arasında çevresel ve genetik faktörler kombinasyonu sorumlu tutulabilir. Bunlar kırılması çok zor bir geri besleme döngüsüne yol açarlar (Campbell ve ark., 2011, Mazzeo, Bulik, 2009). Bu faktörlerin etkisinin ana hedefleri enerji bakiyesi ve gıda alımını düzenleyen merkezi sinir sistemi (MSS) bölgeleri ve özellikle de hipotalamustur (Campbell ve ark., 2011, Bouret 2010). *BDNF* MSS'deki gıda alımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve hayvan modeli çalışmalarına ilaveten, yeme bozukluklarının gelişimine artan duyarlılıkla ilişkilendirilen biyokimyasal ve genetik varyant çalışmaları aracılığıyla artan deliller bulunmuştur. Bunlar arasında, bir çalışmada AN veya BN'li hastalarda *BDNF* serum düzeylerinin belirgin şekilde azladığı rapor edilmiştir (Nakazato ve ark., 2003, Monteleone ve ark., 2004).

BDNF düzeyindeki düşüş AN'li hastalarda BN'li hastalardan daha belirgin ve düzeyleri depressif belirtilerle negatif olarak ve BKİ ile de pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (Nakazato ve ark., 2003, Monteleone ve ark., 2004). Saptanan *BDNF* serum belirleyicileri arasında yaş, cinsiyet, sigara içme durumu ve alkol kullanımı listelenmektedir (Bus ve ark.2011). Özellikle, yeme bozukluğu olan hastalarda görüldüğü gibi, sıkı gıda alımının kontrolü dolaşımdaki *BDNF* düzeylerini düşürür. Bunun fizyolojik yönü de açıktır çünkü benzer durum hayvanlarda da görülür (Cordeira ve ark., 2010, Berner ve ark., 2008). Diyetteki kısıtlama BN ve BED'li insanlarda atıştırma tarzında yeme riskini artırır (Pankevich ve ark., 2010). Bu deliller, özellikle obezite önleme programlarında daha iyi sonuçlar almak için kilo kontrol yönetiminde görev alan uzmanlar tarafından ciddi olarak göz önüne alınmalıdır.

Halen, klinikle ilgili üç *BDNF* TNP betimlenmiştir.: 270C-T (Ribases ve ark., 2004), p.Thr2Ile (TNP rs8192466) (Weese-Mayer ve ark., 2002). En sık görünen p.Val66Met (TNP rs6265) dir (Egan ve ark., 2003). Valin-Metiyonin substitüsyonu

in vitro karakterize edilmiştir (Egan ve ark., 2003, Chen ve ark., 2004). 52 promotor bölgesinde yer alan bu TNP, serum *BDNF* düzeyini ve olgun proteinin işlevini etkilemez. Söz konusu TNP *BDNF*'nin hücre içi işlenmesi ve salgılanmasını proteinin aktivitesinden bağımsız şekilde etkiler. Olgun protein sentezindeki eksiklik iştah düzenlemesiyle ilişkili mekanizmalar dahil hipotalamus ve hipokampustaki bozukluklara yol açabilir (Egan ve ark., 2003). *BDNF* p.Val66Met polimorfizmi obsesif-kompulsif bozukluk (Hall ve ark., 2003), yeme bozuklukları (Ribases ve ark., 2004,2003), erken nöbetler (Nectoux ve ark., 2008) ve bipolar bozukluk (Sklar ve ark., 2002, Geller ve ark., 2004) gibi bazı klinik özellikler ile ilişkilendirilmiştir.

Yeme bozuklukları ile ilgili olarak, bu polimorfizm ile yeme bozuklukları ile ilişki olmadığını gösteren bazı bulgular mevcuttur (Koizumi ve ark., 2004, Friedel ve ark., 2005). Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda *BDNF* Val66Met, AN ve BN ile ilişkilendirilmiş (Ribases ve ark., 2003,2004, Mercader ve ark., 2007) ve bir meta-analiz çalışmasında Met aleli taşıyıcılarının Val/Val genotipli bireylerden %36 daha fazla yüksek bir yeme bozukluğu geliştirme riskine sahip olduğu belirtilmiştir (Gratacos ve ark., 2007). Ayrıca, kontrolsüz yeme olgularının ortak ve ana yaygın özelliği olan BN ve BED'li kadınlarda yapılan bir çalışma da *BDNF* p.Val66Met'in daha yüksek yeme bozukluğu riski ile ilişkili olmamasına rağmen, hem BN ve hem de BED'li hastalarda anlamlı bir şekilde kontrolsüz yeme davranışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Met/Met genotipi Val/Met genotipinden daha yüksek kontrolsüz yeme şiddeti ve daha yüksek haftalık kontrolsüz yeme sıklığı ile ilişkilidir (Monteleone ve ark., 2006). Yapılan bir çalışmada genç kadınlarda şiddetli gıda kısıtlamasına bağlı olarak *BDNF* Met alelinin aynı zamanda daha yüksek kontrolsüz yeme davranışı riskine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Akkermann ve ark., 2011). Bu sonuçlar, gıda alımı azaltılmasının *BDNF* düzeyini düşürdüğü ve hiperfajiyi artırdığı hayvan modelleri ile elde edilen verilere benzerlik göstermektedir (Xu ve ark., 2003). *BDNF* Val66Met polimorfizmi ile kontrolsüz yeme ve obezite arasındaki ilişki popülasyonda analiz edilmese de, *BDNF* Met aleli taşıyıcılarında her iki tablo için daha yüksek risk mevcut ve ilişkili olabileceği düşünülebilir. Mevcut delilleri ve bu polimorfizmin

bazı etnik gruplardaki yüksek frekansını göz önüne alarak (Petryshen ve ark., 2010, Pivac ve ark., 2009), *BDNF* Met alelinin varlığı obezite ve yeme bozuklukları olan hastalar uygun tedavi yöntemine karar vermede önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir.

3.4 Nöropeptid Y2 Reseptörü (*NPY2R*)

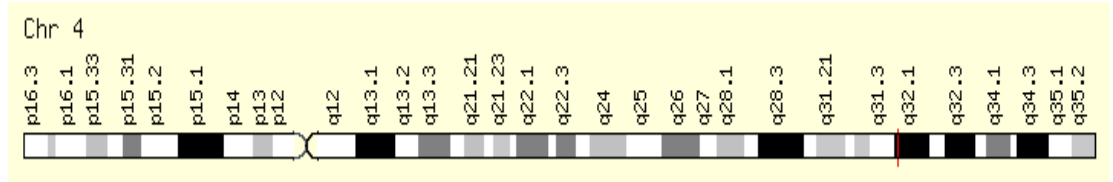
NPY2R ilk olarak 1982'de izole edilmiştir. Otuzaltı aminoasitten oluşan ve memeli sinir sisteminde yüksek oranda bulunan bir polipeptittir. *NPY* pankreatik polipeptid ailesindedir. Yaygın olarak merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunur. Beslenme, merkezi otonom işlevler, öğrenme, stres yanıtları, cinsel ve motor davranışlar da dahil olmak üzere birçok nöroendokrin işlevin düzenlenmesinde görev aldığı gösterilmiştir (Kose ve ark., 2010). *NPY* özellikle motivasyon ve duygusallık ile ilgili kortikal ve limbik bölgelerde yüksek oranlarda bulunur.

3.4.1. Nöropeptid Y Reseptör Geni

NPY reseptörü klasik G proteinle eşleştirilmiş reseptör (G protein coupled receptor-*GPCR*) ailesinin bir üyesidir. Bu reseptörler doğrudan iyon kanallarını açmak yerine hedef hücrede metabolik değişikliklere neden olan metabotropik reseptörlerdir (Lindner ve ark., 2008). Memelilerde beş alt tipi vardır. Dördü insanda işlevsel haldedir. *NPY2R* ve *NPY4R*'ün iştahın baskılanmasında, *Y1* ve *NPY5R* alt tiplerinin beslenme uyarılmasında rol aldıkları bilinmektedir (Lindner ve ark., 2008).

NPY'nin fizyolojik etkileri *NPY1R*, *NPY2R*, *NPY4R*, *NPY5R* ve *NPY6R* olmak üzere 5 reseptör tarafından sağlanır. *NPY1R*, *NPY2R* ve *NPY5R* alt tipleri, merkezi sinir sisteminde baskındır. *NPY4R* periferik sinir sistemi dokularında bulunurken *NPY6R*'ün işlevi anlaşılamamıştır.

NPY2R 4.kromozomun uzun kolunda (4q31) yer almaktadır (Şekil 3.2). *NPY2R*'nin katekolaminin baskılanmasına aracılık ettiği gösterilmiştir. Bu reseptör alt tiplerinin baskılanması kalsiyum girişinin durdurulması ile olur. Bu iki süreç farklı kalsiyum kanalı alt tipleri ile ilişkilidir. (McCullough ve ark., 1998, Cavadas ve ark., 2001) *NPY2R* ise hipokampus, beyin sapı ve septumda yüksek dağılıma sahiptir (Kask ve ark., 2002, Dumont ve ark., 1993, Gehlert ve ark., 2003). Kemirgenlerin aksine, otoradyografi ve reseptör bağlantı çalışmaları postmortem insan beyin dokusunda *NPY2R*'nin özellikle kortekste, hipokampus ve hipotalamusta ise *NPY1R* ve *NPY5R*'e baskın olduğu bildirilmiştir (Jacques ve ark., 1998).



Şekil 3.2: *NPY2R* geninin Kromozomal lokalizasyonu

Fare ve maymun çalışmaları tekrarlayan stres, yüksek yağ, yüksek şekerli diyetin, NPY salgılamasını uyararak karın bölgesinde yağ birikmesine neden olduğunu göstermiştir. (Kuo ve ark., 2007) Araştırmacılar iştah hormonları ile oynayarak arzu edilmeyen yerlerde biriken yağları eritebileceklerine inanmaktadırlar (Kuo ve ark., 2007).

AN'li hastalarda azalan BOS beta endorfin konsantrasyonu tedaviden sonra normale dönmektedir. Buna karşın başlangıçta yüksek bulunan BOS NPY düzeyi tedaviden sonra düşmektedir. Muhtemelen, hastalardaki yüksek NPY konsantrasyonu yemek yemeyi uyarmak için gelişen bir uyum mekanizmasıdır. Ancak reseptörlerdeki aşağı ayarlama (down-regülasyon) nedeniyle etkisiz kalmaktadır. (Kaye ve ark., 1990). *NPY1R* ve *NPY5R* iştah uyarımı ile sıkı ilişkilidir. Oysa *NPY2R* ve *NPY4R* iştahın baskılanmasına yol açar. (Kaye ve ark., 1990).

Stres ve obezite arasında ilişkiye işaret eden çok sayıda araştırma olmakla birlikte doğrudan bir ilişki bulmak zordur. Strese yanıt olarak, bazı insanlar kilo alırken bazıları da kilo kaybederler. Strese yanıt olarak abartılı diyeteye bağlı gelişen

obezitede, NPY aracılığı ile karın beyaz yağ dokusunun oluşma mekanizmasının araştırıldığı bir çalışmada, strese maruz bırakmanın glukokortikoid aracılığı ile abdominal yağ dokusunda sempatik sinirlerden NPY salınımını arttırdığı, NPY ve *NPY2R*'nin upregülasyonunu sağladığı bulunmuştur (Kuo ve ark., 2008).

NPY tarafından verilen bu pozitif geri bildirim yanıt karın yağ dokusunun büyümesidir. NPY ve *NPY2* reseptör aktivasyonu, yağ dokusunda anjiyogenezi, makrofaj infiltrasyonu, ve yeni adipositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır. Sonuç olarak abdominal obezite ve metabolik sendrom benzeri durum ortaya çıkar.

NPY, stres gibi, fare ve insan yağ dokusunda artışı uyarmakta iken *NPY2* reseptörlerinin farmakolojik olarak baskılanması antianjiojenik ve antiadipojenik etki yaparak abdominal obezite ve metabolik anormalliklerde azalma yapar. Böylece, *NPY2R* etkinliğinin yağ dokusu içinde değiştirilmesi obezite ve metabolik hastalık tablosu tedavisinde yeni yollar sunmaktadır. Yiyecek arama davranışı, akut stres veya diğer genel stresörler yaşamı sürdürme ile ilişkili olmakla birlikte laboratuvar ortamında taklit edilemez. Anksiyete başta olmak üzere birçok faktörün metabolik bozukluklarda NPY ile ilişkili olarak rol oynadığı ileri sürülmektedir. Örneğin, kronik stres ile birlikte fakir diyet, NPY aracılığı ile abdominal obeziteye ve adipogeneze yol açmaktadır (Kuo ve ark., 2008).

Kuo ve arkadaşları diğer sistemlerin yanı sıra yiyecek alımı ve NPY üzerine kronik stresin etkilerinin bir sistem olduğunu ana hatları ile belirtmişlerdir (Kuo ve ark., 2008).

Kemirgen modelleri ile yapılan çalışmalar özellikle peptidin periferik eylemleri üzerinde yoğunlaşırken, son zamanlarda araştırmacılar laboratuvar koşullarında strese bağlı artan merkezi *NPY* düzeyinin özellikle yüksek yağ, yüksek glukoz düzeyleri ile birlikte ateroskleroz, obezite ve metabolik sendrom benzeri durumların ortaya çıkmasına neden olur.

Fransız morbit obez olgularda bir *NPY2R* 5' varyantı (rs6857715) için morbit obezite ile hem erişkinlerde ve hem de çocuklarda anlamlı bir ilişki tesbit edilmiştir. Bunun yanısıra *NPY2R*'deki başka bir varyant için (rs1047214) şiddetli obez çocuklarda bel/kalça oranlarında artış bulunmuş ve bu gen ile obezite arasındaki ilişki bulunduğu dair deliller elde edilmiştir (Siddiq ve ark., 2007).

Bir başka çalışmada ise Danimarkalı olgularda bazı *NPY2R* 5' bölgesi varyantları obezite ile ilişkili bulunmuştur (Torekov ve ark., 2006).

Alman örneklerde yapılan başka bir çalışmada ise, *NPY2R* varyantları ile erken ortaya çıkan obezite arasında bir ilişki saptanmamıştır (Wang ve ark., 2007).

Amerika Utah'da yapılan bir çalışmada ise üç *NPY2R* varyantı BKİ ile anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur (Hunt ve ark., 2011).

Çin'de obez çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmada ise, sadece erkeklerde bir *NPY2R* polimorfizminin (rs1047214) CC genotipine sahip bireylerde CT ve TT genotipli bireylere göre BKİ, belçevresi, bel/kalça değerleri daha düşük ve sonuçta istatistiksel olarak anlamlı bulunarak sadece ergen erkeklerde obezite ile ilişkili bulunmuştur (Zhang ve ark., 2009).

İsveçte gerçekleştirilen çalışmada ise bir NPY polimorfizmi ile birlikte yaygın bir *NPY2R* polimorfizmi obez olgularda zayıflardan daha az prevalant bulunarak ilgili *NPY2R* polimorfizmi obeziteye karşı koruyucu olabileceği öngörülmüştür (Lavebratt ve ark., 2006).

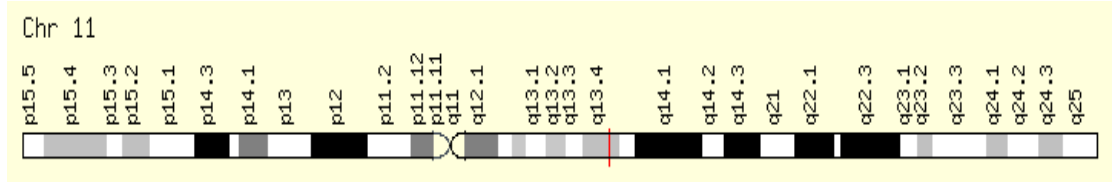
Yine yakın zamanda Avrupa kökenli bireylerde yapılan başka bir çalışmada ise beş 5' bölgesinde yer alan *NPY2R* varyantı sadece erkeklerde BKİ ile ilişkili bulunmuştur (Campbell ve ark., 2007).

İngilterede şiddetli obezite ve hiperfaji öykülü olgularda yapılan diğer bir çalışmada ise *NPY2R* ile obezite veya obezite-ilişkili fenotipler arasında bir ilişki bulunmamıştır (Hung ve ark., 2004).

3.5. Eşleşmeyen Protein 2 Geni (*UCP2*)

UCP2 son zamanlarda belirlenen ve 1997’de klonlanan mitokondri taşıyıcı süper ailesinin bir üyesi olan ve birçok dokuda ifade edilen bir gen dir (Gimeno ve ark., 1997, Zhang ve ark., 2001). Bu süper ailenin tüm üyeleri mitokondri iç zarında yer alırlar. *UCP2*, proton motif gücünde depolanan enerjinin ısı olarak salınmasını sağlama ile mitokondri proton sızmasında aracılık eder ki bu da azalan ATP sentezi ile sonuçlanır. Bu sebeple, *UCP2* geni obezite için bir aday gen dir.

İnsanlarda *UCP2* geni kromozom 11q13’de lokalize olup (Şekil 3.3), 8 ekzona sahiptir (Oppert ve ark., 1994, Nagy ve ark., 2004). Genin 1. ve 2. Ekzonları translasyona katılmaz.



Şekil 3.3: *UCP2* geninin Kromozomal lokalizasyonu

UCP2 geninin promotor bölgesindeki -866 pozisyonunda yer alan yaygın bir polimorfizm (rs659366), farklı populasyon ve etnik gruplarda obezite üzerinde çelişkili biçimde etkilediği gösterilmiştir (Esterbauer ve ark., 2001, Zhang ve ark., 2004). Bu TNP Avusturya populasyonunda Esterbauer ve ark. Tarafından çalışılmış (Esterbauer ve ark., 2001) ve sonuç olarak yabancı tip yaygın G alelinin in vivo azalan yağ dokusu mRNA ekspresyonu, in vitro azalan transkripsiyonel aktivite ve orta yaş insanlarda artan obezite riski ile ilişkili bulmuşlardır. Avusturya populasyonundaki orta-yaş obez kişiler arasında, G aleli azalan T2D riski ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (Krempler ve ark., 2002). Bu bulgu daha sonra İtalyan

populasyonunda *UCP2* -866G/A polimorfizminin glukoz-toleranslı kişilerde insülin salgılanması değişkenliklerine katkıda bulunması gösterilerek desteklenmiştir (Sesti ve ark., 2003). Bununla beraber, Schauble ve ark. *UCP2* -866G/A polimorfizminin genç Alman olgularda erken ortaya çıkan obezite ile ilişkili olmadığını göstermiştir (Schauble ve ark., 2003).

Başka bir çalışma *UCP2*'nin obezite ve T2D için harika bir aday gen olduğunu göstermiştir (Zhang ve ark., 2001). Bu sebeple, bu çalışmada biz yaygın -66G/A polimorfizmi ile obezite arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

UCP2'den, üç varyant, *UCP2-UCP3* ortak gen bölgesinden bir varyant ve ayrılan protein 3'den (*UCP3*), 5 değişkenin glukoz direnç gücü düşük kişilerdeki obezite ve diabet ile ilgili semptomlarla ilişkileri incelenmek için 507 obez bireyin (ağırlık: 31,2+-4,5 kg/m², yaş 55+- yıl) DNA'sı kullanılmıştır. Numuneler belli diet programı, fiziksel aktivite gruplarına ya da bakım gruplarına göre randomize edilmiştir. Temel numune grubunun verileri değerlendirilmiştir. Devam eden 1. 2. ve 3. yıllarda hastaların ziyaretlerinde numuneler yenilenmiştir. Antropometri, plazma glukozu ve oral glukozda ki serum insulininin direnç testi, serum toplam kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit ölçümleri dahil edilmiştir. Tip 2 diabet rastlantıları için devam süresi yıl olarak bulgulanmıştır. Genetik değişkenler sınırlandırılmış kesit boyuttaki polimorfizm ya da Illumina yöntemleri ile izlenmiştir.

UCP2-UCP3 gen kümesindeki gen varyasyonları modifikatör olarak hareket edebilir ve serum lipid düzeyini ve abdominal obezite göstergelerini artırabilir. Böylece obezite ve tip-2 diabette görülen metabolic aberasyonları artırabilir.(Titta Salopuro ve ark., 2009)

UCP2, birçok dokuda yer alan mitokondrial iç membrane taşıyıcı ailesindedir; örnek: adipo dokusu, iskelet kasları ve pankreas adacıkları. *UCP2*'nin fonksiyonu dokuya bağlıdır. Muhtemel işlevselliği ise yağ metabolizmasının doğrudan ve dolaylı dengelenmesidir, örnek insulün sekresyonu üzerindeki etki yoluyla (Chan ve ark., 2006). Aynı zamanda reaktif oksijen türevlerini (ROS) ve macrophage aracılı

bağışıklığı kısıtlamaktadır (Arsenijevic ve ark., 2000). Güncel araştırmalar *UCP2*'yi, beta hücre glüköz duyarlılığının birincil aracı olarak ispatlamıştır. Glüköz tarafından uyarılan insulin sekresyonunu regüle etmektedir (Chan ve ark., 2006, De Souza ve ark., 2007). Aynı zamanda obezite, beta hücre fonksiyonsuzluğu ve tip 2 diabet (T2DM) arasındaki önemli bağıdır (De Souza ve ark., 2001). *UCP2* ve *UCP3* genleri kromozom 11q13 üzerinde yan yana yer almaktadır (Fleury ve ark., 1997, Solanes ve ark., 1997). Güncel metaanalize dayalı genler üzeri bağlantı araştırmasında, BKİ için kromozom 11q13.3-22.3'ün alakalı olabileceğine yönelik ipuçları tespit edilmiştir (Saunders ve ark., 2007).

UCP2 geninde şu ana kadar çalışılmış en yaygın 3 değişik varyasyon vardır: promotor bölgesindeki -866GA, (rs659366), ekzon 4'deki (Ala55Val, CT, rs660339), ve (3UTR'deki 45bp Dell1). Bunlarından obezite göstergeleri, enerji kaybı veya T2DM ile ilişkili değişken bulgulardan dolayı soru işaretlidir. rs659366 üzerindeki gerçekleştirilen çalışmalar aşağıdaki ilişkileri göstermiştir; (Walder ve ark., 1998, Dalgaard ve ark., 2001)

- A allele ile yükselen adipoz doku ve mRNA ortaya çıkması ve buna bağlı azalan obezite riski (Esterbauer ve ark., 2001).
- Enerji kaybının artması (Kovacs ve ark., 2005).
- Beta hücre fonksiyonundaki azalma ve yüksek T2DM riski (Krempler ve ark., 2002).
- İnsülin sekresyonunun düşmesi (Sesti ve ark., 2003).
- Lipid oksidasyonunun azalması, (Le Fur ve ark., 2004).
- Kadınlarda preklinik ateroskleroz artışı (Oberkofler ve ark., 2005).
- Koroner arter hastalığı riskinin artması (Dhamrait ve ark., 2004).
- Krempler ve arkadaşları (Krempler ve ark., 2002) , multifonksiyonel cis-regülatör bölgesinde yer alan fonksiyonel rs659366 varyasyonu, *PAX6* pankreas çevirici faktörü için birleşme alanı niteliğindedir. Wang ve arkadaşları (Wang ve ark., 2004), üç varyasyonun (-866 GA, Val55Val, Dellns) heterozigot kombinasyonu artan BKİ, trigliserid ve düşen insulin seviyesi ile ilişkilidir.

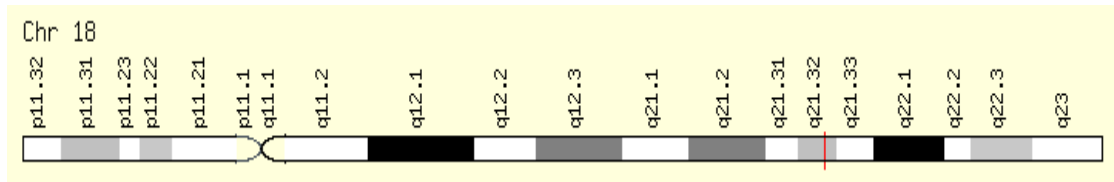
UCP2 geni hemen hemen tüm dokularda yer alırken, *UCP3* geni daha çok iskelet kasları ve kahverengi adipoz dokuda gözlemlenmektedir.

Uusitupa M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın amacı daha önce incelenmeyen 5 varyasyonun etkisini inceleme olmuştur. Bu esnada yukarıda bilinen 4 genetik varyasyonun *UCP2-UCP3* gen kümesinin etkisinde incelenmiştir. Bunlar obezlerde ve gecikmiş T2DM göstergeleri bireysel ya da haplotip olarak incelenmiştir. Bozulmuş glükoz toleransı olan araştırma denekleri bu çalışmada takip edilmiştir (Uusitupa ve ark., 2000, Eriksson ve ark., 1999).

3.6. Melano Kortin 4 Reseptör Geni (*MC4R*)

Son yıllarda obezite vakalarında önemli artış gözlemlenmiştir. Buda hipertansiyon kaynaklı tehlikeli obezite ve dislipidemi, DM ve KAH'ın gelişmesine yol açmaktadır (Must ve ark., 1999, World Health Organization 1998). Bu durum önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Leptinerjik-melanortikortinerjik sistem ağırlık düzenlemesinde önemli rol oynamaktadır. *MC4R* ağırlık ve enerji metabolizmasında önemli rol oynamaktadır.

Melanakortin sisteminde *MC4R* önemli faktördür. *MC4R* kilo dengesinde önemli rol oynamaktadır. Yedi transmembran bölgesi olan çiftli G-protein reseptörüdür. İnsan *MC4R* geni 32 aminoasitten oluşan proteini kodlar, tek eksondan ibaret ve şekil 3.4 de görüldüğü gibi 18q21'de lokalize olmuştur (Gantz ve ark., 1993).



Şekil 3.4: *MC4R* geninin Kromozomal lokalizasyonu

Araştırmalara göre *MC4R*'deki anormallikler insan obezitesine katkıda bulunmaktadır (Stutzmann ve ark., 2007, Hinney ve ark., 2006). Obez deneklerden 57'si kod bölgesinde yanlış anlamlı, 5 tanesi anlamsız 10 tanesinde çerçeve kayması mutasyonudur. Bunlar içerisinde her birine esas olanların oranı %2.28'dir (Hinney ve ark., 2006). Farklı etnik gruplarda bu genin değişen frekanslarda çerçeve kayması, anlamsız ve yanlış anlamlı mutasyonları tespit edilmiştir (Tao 2005). *MC4R* geninde heterozigot C21Y yanlış anlamlı mutasyonu olan hastada, devamlı yüksek hiperfaji bulunmaktadır (Farooqi 2006). Obez deneklerde *MC4R*'nin heterozigot mutasyon unsurları obezitenin nedenleri olarak görülmektedir. Ancak yaşam stili unsurları olarak spor bu genetik etkileri modifiye edebilir (Ochoa ve ark., 2007).

MC4R genindeki en yaygın polimorfizm 103 kodonundaki (Val103Ile polimorfizm) G->A değişimidir. Gotoda ve arkadaşları tarafından ilk defa rapor edilmiştir (Gotoda ve ark., 1997). Burada kodon 103'de tespit edilen tek gen varyasyonu insan obezitesi ya da obeziteye bağlı fenotipler ile bağlantılı olmadığı saptanmıştır. Buna rağmen 133 alel için homozigot bulunmamıştır. Aynı zamanda obez ve kontrol deneklerinde 3 polimorfizmin (Val103Ile, I251L, T112M) *MC4R* sinyalleri üzerinde etkili olmadıkları bulunmuştur (Farooqi ve ark., 2003). Dahası *MC4R* mutasyonu olan denekler mutasyonsuz obez çocuk ve adölesanlar ile mukayese edildiğinde yüksek metabolik riski sergilememiştir (Zakel ve ark., 2005). Diğer bir taraftan 103Ile alleli (Rutanen ve ark., 2004) olan erkeklerde trigliserit seviyesinde azalma görülmüş (Geller ve ark., 2004). Bu alel düşük riskli obezite gelişimi ve düşük BKİ ile bağlantılı bulunmuştur (Heid ve ark., 2005). Yeni bir meta analizde Stutzmann ve arkadaşları (Stutzmann ve ark., 2007) bu kodlayan bölge mutasyonun toplum bazlı ailesel olarak vaka kontrollü seçilen 9 ayrı gruptan meydana gelen 16797 denek üzerinde obeziteye olan katkısını analiz etmiştir. Saadece bir çalışmada Val103Ile ile BKİ arasında bağlantı bulunmuştur. Meta analiz V103I ile obezite arasında seviyeli negatif ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak buna rağmen *MC4R* geninin hangi mutasyonunun obeziteye etki ettiği henüz meçhuldür. Val103Ile zerine yapılan araştırmalarda farklı toplumlar için allelik frekans farklılık göstermektedir. *MC4R*'nn obeziteye olan katkısı toplumun daha çok obez olduğu bir bölge olan kuzey Sırp popülasyonunda da araştırılmamıştır. Stokic' ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada *MC4R*'deki Val103Ile polimorfiziminin obezite ile ilişkisi incelenmiştir (Stokic' ve ark., 2010). Araştırmada 62 obez ve 34 normal kilolu kadın ve erkekten oluşan 96 denek yer almıştır. Antropometrik ölçümler ve kardiyovasküler risk unsurları araştırılmıştır. Genotiplemede PCR-RFLP yöntemi kullanılmıştır. Çalışmada Val103Ile mutasyonu için 3 heterozigot ve birde homozigot tespit edilmiş. Denekler arasında homozigot izolösin alele rastlanmamıştır. 103Ile aleli taşıyan kişilerin oranı obezlerde %1.61, normal kilolularda %4.41 olduğu görülmüştür. *MC4R*'ündeki Val103Ile poliformizmi Kuzey Sırbistan'da aşırı kilolu olma olasılığının ana nedenlerinden olmadığı saptanmıştır (Stokic' ve ark., 2010).

Obezitenin monogenik formlarının başlıca *MC4R* genindeki mutasyonlar tarafından yol açıldığı iyi bilinmektedir (Santini ve ark., 2009; Tao 2009). Bu genin betimlenmiş 150 üzeri varyantı mevcuttur, ancak onların etkisi değişir ve ekseriya bu varyantlar moleküler etkileri bakımından 5 kategoriye ayrılır (Tao 2009). 1.sınıf, işlev kaybı ile birlikte olan kısalmış reseptör, 2. Sınıf, normal uzunluktaki ama hücre içinde kalan reseptör, 3.sınıf, değişmiş bağlanma işlevli reseptör, 4. Sınıf, ligandın reseptöre bağlandığı fakat sinyal iletiminin değiştiği bir durum, 5.sınıf ise, işlevi bozucu bir etkinin olmadığı veya varyasyonun etkisinin çalışılmadığı varyantlardır. İlginç bir şekilde, aynı zamanda obezite riski ile negatif olarak ilişkili iki *MC4R* varyantı da mevcuttur (Stutzmann ve ark., 2007; Wang ve ark., 2010). Bu polimorfizimler 103. kodon (valin>izolösin, V103I) ve 251. kodonda (izolösin>lösin, I251L) aminoasit değişimlerine yol açarlar.

Obeziteye yol açan *MC4R* gen mutasyonları farklı popülasyonlarda ve farklı yaş gruplarında çalışılmıştır (derleme için bkz. Santini ve ark., 2009). Erken ortaya çıkan obezitede taşıyıcı insidansları İtalyan ve Belçika toplumlarında %1'in altından, İngiliz toplumunda %5'in üstüne kadar çıkmaktadır. Yakın zamandaki Belçikalı obez çocuklarda yapılan bir çalışma iki yeni olmak üzere, 11 mutasyonun mevcudiyetini ortaya çıkarmıştır ki orada mutasyon taşıyıcı frekansı %5.6 bulunmuştur (Beckers ve ark., 2010). Obez erişkinlerde ise bu sıklık %1'in altından (Birleşik Krallık, Japonya, Almanya, vs.) %5'lere (İsviçre) kadar seyretmektedir. Obezite Polonya'da da ciddi

bir sağlık problemidir ve çocuklar ve ergenlerdeki fazla kiloluluk ve obezite frekansı önceki 10 yıla kıyasla daha belirgin artış genç yaştaki erkekler arasında olmak üzere erkek ve kızlarda ayrı ayrı %18.7 ve %14.1'e kadar ulaşmaktadır (Kulaga ve ark., 2010).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bir çalışmada *MC4R* geni Val103Ile polimorfizmi ile obezite arasında ilişki bulunurken (Mergen ve ark., 2001), diğer bir çalışmada ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır. (Yurtcu ve ark., 2009).

3.7. Çalışmanın Amacı:

Bu çalışmanın amacı, ülkemiz popülasyonunda daha önceden çalışılmamış obeziteye yatkınlık oluşturmaya aday dört gendeki dört TNP olan *BDNF* Val66Met (rs6265), *NPY2R* Ile195T/C(rs1047214), *UCP2* -866G/A (rs659366) ve *MC4R* -2745C/T (rs7242169) ile obezite ve obezite ilişkili fenotipler arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır ve elde edilen verileri literatür ışığında analiz ve değerlendirmektir.

4. MATERYAL ve METOT

4.1. Materyal

Çalışmamıza Afyonkarahisar Devlet Hastanesi Obezite kliniğine başvuran ve obezite tanısı alan BKİ'si 30 ve üzeri olan orta ve ileri yaş (30-70 yaş) grubunda 88 hasta ve gönüllülük esasına dayalı olarak kriterleri karşılayan yaş ve cinsiyet dağılımı hasta grubuna yakın olan aynı populyondan 80 sağlıklı kontrol birey alındı. Klinik değerlendirilmesi yapılan katılımcılara, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Fizyoloji AD. Laboratuvarında vücut kompozisyon analizi (BKİ, vücut yağ ve su oranı, yağsız vücut ağırlığı, cilt kıvrım kalınlıkları ve çevre ölçümleri) yapıldı. BİA cihazının elektrotları el ve ayağa takılacak ve çok küçük bir empedans uygulanarak vücut yağ ve su oranı, yağsız vücut ağırlığı ve ilgili parametreler ölçüldü. Skinfold kaliper aletinin kolları arasına deri kıvrımı konarak cilt ve cilt altı doku kalınlığı ölçüldü. Boy ve kilodan BKİ saptandı. Mezura ile vücut çevre ölçümleri (bel ve kalça) yapıldı. Yapılan ölçümlerin insan sağlığına herhangi bir zararı bulunmamaktadır. Tip 2 Diyabeti, Cushing hastalığı, hipo veya hipertiroidizmi olanlar ile hamile kadınlar çalışmanın dışında tutuldu.

Çalışma için Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan izin alındı. Her hasta, çalışmayı yürüten hekim tarafından değerlendirilerek bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu hasta veya hasta yakınına imzalatıldı.

4.1.1 Vücut Kompozisyonu Ölçümü

Vücut kompozisyonu biyoelektrik impedans analiz sistemiyle (Bodystat 1500, Bodystat Ltd., Douglas, UK) belirlendi. BİA cihazı ile 50 kHz'lik bir empedans uygulanarak vücut yağ ve su oranı, yağsız vücut ağırlığı ve ilgili parametreler ölçüldü (Heyward, 2006). BİA ölçümü için katılımcının 4-5 saat önceden yiyip içmemesi, 12 saat önceden egzersiz yapmaması, 48 saat öncesine kadar alkol

almaması, 30 dakika önceden tamamen idrarını boşaltmış olması istendi. Ölçümü yapılan kişinin üzerinde bulunan metaller çıkarıldı ve sırtüstü rahat bir pozisyonda yatırıldı (Üçok ve ark., 2009a). Yaş, boy ve kilo verileri cihaza girildikten sonra sağ el bilek seviyesi dorsal yüzeyi, sağ el ikinci ve üçüncü metakarpofalangeal eklem seviyesi, sağ ayak bileği dorsal yüzeyi ve sağ ayak birinci ve ikinci metatarsfalangeal eklem seviyesine olmak üzere 4 tane elektrot bağlandı ve ölçüm gerçekleştirilerek veriler kaydedildi.

4.1.2 Antropometrik Ölçümler

4.1.2.1 Vücut Ağırlığı ve Boy Ölçümleri

Ağırlık ölçümü dijital tartı ile düz bir zeminde sıfıra ayarlandıktan sonra, ölçümü yapılan kişinin hafif giysili ve çıplak ayaklı olarak ağırlık iki ayağa eşit dağıtılmış olmasına dikkat edilerek yapıldı.

Boy uzunluğu Harpenden tipi antropometrik ölçüm seti ile yapıldı. Kişi düz bir zeminde vertikal pozisyonda çıplak ayak ile ayaklar bitişik ve paralel, vücut ağırlığı iki ayağına eşit olarak dağılmış şekilde, baş dik pozisyonda ve gözler karşıya bakar vaziyette, kollar omuzlardan serbestçe yanlara sarkıtılmış durumda iken antropometri aleti kişinin pozisyonuyla aynı açıda konumlandırıldı. Ölçüm sırasında kişiden derin bir nefes alması ve dik pozisyonunu topukları yerden ayrılmaksızın tutması istendi, antropometrenin hareketli parçası başın en üst noktasına getirildi ve saçlar yeterli miktarda sıkıştırılarak ölçüm yapıldı.

Vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinden “vücut ağırlığı (kg) / boy² (metre²)” formülü ile BKİ hesaplandı.

4.1.2.2 Çevre Ölçümleri

Çevre ölçümleri elastik olmayan 7 mm eninde fleksibl mezura ile yapıldı. Ölçüm sırasında kişinin ayakta ve anatomik pozisyonda hareketsiz olarak durması sağlandı. Ölçümler standardize edilmiş bel ve kalça bölgelerinden yapıldı (ACSM, 2009). Ölçüm sırasında mezuranın hem gevşek olmamasına hem de cilt altı yağ dokusuna baskı yapmayacak şekilde bölgeyi fazla sıkıştırmamasına dikkat edildi. Her bölge için ölçümler ikişer kez yapıldı ve iki ölçümün ortalaması alındı. Ölçümler dönüşümlü uygulandı ya da deri normal yapısını (yumuşaklık-sertlik derecesini) kazanıncaya kadar beklendi. İki ölçüm arasında 5 mm den fazla fark çıktığında ölçüm tekrarlandı. Bel – kalça oranı (Bel / Kalça) formülle hesaplandı.

4.2. Metot

Çalışmamıza katılan olgu ve kontrol grubundan 2'şer ml kan EDTA'lı tüplere alınarak Tıbbi genetik laboratuvarına gönderildi. Kan örnekleri DNA izolasyonu yapıncaya kadar +4°C'de saklandı.

4.2.1. Kullanılan Kimyasallar ve Sarf Malzemeleri

- Distile su
- Steril Filtreli pipet uçları (10µl, 200µl ve 1000µl'lik)
- Etidyum bromür (Sigma, Germany)
- Agaroz (Biobasic Inc., USA)
- Pm1I restriksiyon enzimi (Fermentas)
- BspEI restriksiyon enzimi (Fermentas)
- MluI restriksiyon enzimi (Fermentas)
- NcoI restriksiyon enzimi (Bioron)
- Taq DNA polimeraz (Bioron, Fermentas)
- dNTP Mix. 10mM each (Fermentas, USA)

- MgCl₂ (Bioron)
- PCR tamponu (Bioron)
- dH₂O
- Tris (Amresco)
- Borik asit (Amresco)
- Etidyum bromür (Sigma)
- Bromfenol blue (sodium salt %0.25, Ficoll 400 %15) (Applichem)
- N_a2EDTA (Sigma)
- Erlen mayer (Isolab)
- Mezürler (50 ml,100 ml, 500 ml) (Isolab)
- Otomatik Pipetler (2 ml, 1,5 ml, 10 ml)
- 0,5-1,5 ml'lik Ependorf tüpleri (Corning)
- 0,2 µl lik PCR tüpleri (Corning)
- Çeşitli boyutta cam şişeler (Isolab)
- Alüminyum folyo ve stretch film (Sera)
- Marker DNA (100bpPlus DNA Ladder (Fermentas, USA)
- Etil alkol (Tekin, Türkiye)
- DNA izolasyon kiti ve içeriği
 - NucleoSpin® (Macherey-Nagel, Germany) DNA ekstraksiyon ve purifikasyon kiti malzemeleri
 - o 2 ml tüplere adapte edilmiş purifikasyon kolonları
 - o 2 ml toplama tüpleri
 - o Buffer B1
 - o Buffer B2
 - o Buffer B5
 - o Buffer BW
 - o Buffer BE
 - o Buffer B3 için etiket
 - o Proteinase K, liyofilize (Sulandırıldıktan sonra 4°C'de saklanılmıştır)

BDNF Val66Met polimorfizmi (rs6265) için primerler (Bioron)

İleri primer (F) 5' CTG GAG AGC GTG AAT GGG CC 3'

Geri primer (R) 5' TCC AGC AGA AAG AGA AGA GGA GGC 3'
NPY2R Ile195T/Cpolimorfizmi(rs1047214) için primerler (Bioron)
İleri primer (F) 5' GCA AGA TCT CCA AGC GAA TCA G 3'
Geri primer (R) 5' AGT GGT CAT TTG CAG CTC CAG 3'
UCP2 -866G/Apolimorfizmi (rs659366) için primerler (Alpha DNA)
İleri primer (F) 5' TGT AAA ATG GAG GTT AAT ACC AGC C 3'
Geri primer (R) 5' CAA CCG ACA ACA GCC GTT GG 3'
MC4R -2745C/Tpolimorfizmi (rs7242169) için primerler (Alpha DNA)
İleri primer (F) 5' ACG CCA TTC TCC TGC CTC AG 3'
Geri primer (R) 5' CCA TTC CTG GTT GTG TAT CCA 3'

4.2.2. Kullanılan Cihazlar

- Mikrosantrifüj (Kendro Biofuge Pico, Germany)
- PCR cihazı (Eppendorf Mastercycler Personal, Germany)
- Üç çeşit her birinden ikişer adet ayarlanabilir otomatik pipet 1-20 µl, 20-200 µl, 200-1000 µl aralığında. (Eppendorf, Germany)
- Vorteks (Nüve NM 110, Türkiye)
- Spektrofotometre (Nanodrop ND-1000, USA)
- Elektroforez güç kaynağı (Biolab Apelex PS 520, France)
- Yatay elektroforez sistemi (Thermo, Italy; Cleaver, GB)
- Buzdolabı (Bosch, Germany)
- Derin dondurucu (Profilo, Germany)
- Mikrodalga Fırın (Arçelik MD 584, Türkiye)
- Benchtop UV Transilluminator UVP, BioDoct-It İmaging System

4.2.3. Genomik DNA Ekstraksiyon Protokolü

Çalışmamızda NucleoSpin® (Macherey-Nagel, Germany) kiti kullanılarak, periferik venöz tam kan örneklerinden DNA elde edilmiştir.

DNA Ekstraksiyon Hazırlık Aşaması

- Buffer B1'i (içeriği 12 ml) Buffer B2'ye (içeriği 3 ml) ekleyip pipet ile dikkatlice karıştırarak Buffer B3 hazırlandı.
- Kullanımdan önce liyofilize Proteinaz K, PB buffer'ı içersinde çözüldü, 4°C'de saklandı.
- 8 ml % 100 etanol Buffer B5 içeren şişeye eklenerek Buffer B5 hazırlandı.
- Kullanımdan önce BE solüsyonu 70°C'de ısıtıldı.

Tüm santrifüj adımlarının oda ısısında uygulandığı DNA ekstraksiyonuna geçildi.

1. 200 µl kan örneğine 25 µl proteinase K eklendi. Ardından 200 µL B3 Solüsyonu eklenerek, 20 saniye vorteks yapıldıktan sonra 70°C'de 15 dakika inkübe edildi. (inkübasyon sırasında birkaç saniye iki kez vorteks uygulandı).
2. 210 µl % 96 etanol her örneğe eklenip hemen vortekslendi.
3. Örnek için bir purifikasyon kolonu hazırlanarak 2 ml'lik örnek tüplerine konuldu. Örnek eklendi ve 12,000 rpm.'de 1 dakika santrifüj uygulandı. Eğer sıvı tamamen membranı terk etmez ise, santrifüj adımı tekrarlanıp arta kalan sıvı atıldı.
4. 500 µl BW Solüsyonu kolona eklenip 12,000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi, kalan sıvı tekrar atıldı.
5. 600 µl B5 Solüsyonu kolona eklenip 12,000 rpm'de 1 dk santrifüjlendi, kalan sıvı atıldı.
6. Kolon tekrar örnek tüpüne eklendi ve bir kez daha kalan B5 solüsyonu elimine etmek için 12,000 rpm'de 1 dk santrifüjlendi.
7. Kolona temiz bir 1,5 ml mikrosantrifüj tüpü konuldu. 100 µl solüsyon BE ile (70°C'de önceden ısıtılmış) 3 dak. inkübe edildi ve sonrasında 1 dk 12,000 rpm'de santrifüj yapıldı.
8. 1,5 ml mikrosantrifüj tüpünde DNA içeren tüp (yaklaşık 100 µl) alındı.
9. Ekstrakte edilen DNA'nın miktarı ve kalitesi Nanodrop ND 1000 kullanılarak ölçüldü.

- Minimum final konsantrasyonu 40 ng/μl
 - Ürün miktarı 0,1 μl ila 0,5 μl arasında (A260)
 - protein kontaminasyonu olmaması için A260/280: 1,7 ile 2,0 arasında olmasına dikkat edildi.
10. Kullanılincaya kadar +4°C de muhafaza edilen DNA örneklerinin 3μl'si amplifikasyon için kullanıldı (200 ng total DNA) ve kalanı -20°C'de saklandı.

4.2.4. Amplifikasyon Reaksiyonu

Amplifikasyon adımları

1. Her örnek için kullanıma hazır 20 μl reaksiyon karışımı içeren bir reaksiyon tüpü oda ısısında çözülüp buza konuldu.
2. Tüm sıvılar tabana gitmesi için reaksiyon tüpü kısa süreli santrifüj yapıldı.
3. 5 μl örnekten ekstrakte edilen DNA (200 ng total DNA) reaksiyon tüpüne onuldu ve birkaç kez pipetaj yapıldıktan sonra tüp tekrar buza konuldu.
4. Aşağıdaki sıcaklık döngüleri PCR cihazında programlandı. Evaporasyonu engellemek için ilk döngü ısıtıcı kapak 95°C'ye ulaştığında başlayacak şekilde programlandı.
5. Reaksiyon tüpleri PCR cihazına yerleştirildi ve program başlatıldı. Amplifikasyon süreci yaklaşık 1,5 saat sürdü.
6. PCR ürünleri agoroz jel elektroforezinde yürütülerek kontrol edildi.

4.2.5.Ortam Tamponları ve Boyaların Hazırlanması

0,5XTBE (Tris Borat Edta) Elektroforez Tamponu hazırlamak için 5XTBE solüsyonu 1/10 oranında distile su ile dilüe edilerek pH:8,3 olacak şekilde ayarlanır.

Etidyum Bromür (10mgr/ml):

- Etidyum Bromür 1 gr.

-Ultrapure (deiyonize) su.....100 ml.

Manyetik karıştırıcıda birkaç saat karıştırılarak hazırlanır. +4°C’de karanlık cam şişede saklanır.

Yükleme Tamponu

-Bromfenol Blue %0,09

4.2.6. %2’lik Agaroz Jelin Hazırlanması

PCR ürünleri amplifikasyonun kontrolü %2’lik agaroz jelde yapıldı. 100 ml’lik erlen içerisine 2 gr agaroz ve 100 ml 0,5XTBE konulup saydamlaşmaya kadar erlen içindeki karışım mikrodalga fırında eritildi. Berraklaştıktan sonra çeker ocak altında 15 µl etidyum bromür eklenip karıştırıldı ve hazırlanan jel tepsisine döküldü. Jel donduktan sonra içinde 0,5XTBE tampon bulunan elektroforez tankına yerleştirildi ve tarak çıkarıldı. Bir parça parafilm üzerine 3 µl yükleme tamponu ve 15 µl PCR ürünü karıştırılıp jeldeki kuyucuklara yüklendi. Değerlendirmenin yapılabilmesi için yükleme sırasında 100 bp’lik marker DNA da jele yüklendi. 120 voltta 2,5-3 cm yürütüldükten sonra jel görüntüleme sisteminde sonuçlar incelendi.

4.2.7. PCR Koşulları

BDNF geninin Val66Met değişimini tespit etmek amacıyla G/A değişimini içeren 206 baz çifti uzunluğundaki bölge PCR ile çoğaltıldı.

Bunun için toplam 20 µl’lik PCR karışımı aşağıdaki şekilde hazırlandı.

Reaksiyon karışımının içeriği

Solüsyon	Miktar
PCR Buffer (10x)	2 µl
MgCl ₂ (25 mM)	1,25 µl
dNTP mix (25 mM)	0,4 µl
Taq DNA polimeraz (5U / µl)	0,2 µl
İleri primer (10 pmol)	0,4 µl

Geri primer (10 pmol)	0,4 µl
DNA	2 µl (~120 ng)
dH ₂ O	13,35 µl
Toplam	20 µl

Ependorf tüpler içinde hazırlanan karışım pipetaj işleminden sonra ısı döngüsü aşağıdaki şekilde hazırlanmış olan PCR cihazına yerleştirildi.

BDNF geni Val66Met polimorfizmini kapsayan bölgeyi çoğaltmak için uygulanan PCR şartları:

Başlangıç denatürasyonu	94 °C' de 5 dk	} 35 Döngü
Denatürasyon aşaması	94 °C' de 20 sn	
Hibridizasyon aşaması	58 °C' de 30 sn	
Sentez (Uzama) aşaması	72 °C' de 1 dk	
Son sentez aşaması	72 °C' de 10 dk	

NPY2R geninin T/C yerine geçmesiyle oluşan Ile195T/C varyantını tespit etmek amacıyla 300 bazlık bölge PCR ile çoğaltıldı. Bunun için toplam 20 µl'lik PCR karışımı hazırlandı.

Bunun için toplam 20 µl'lik PCR karışım aşağıdaki şekilde hazırlandı.

Reaksiyon karışımının içeriği

Solüsyon	Miktar
PCR Buffer (10x)	2 µl
MgCl ₂ (25 mM)	1,25 µl
dNTP mix (25 mM)	0,4 µl
Taq DNA polimeraz (5U / µl)	0,2 µl
İleri primer (10 pmol)	0,4 µl
Geri primer (10 pmol)	0,4 µl
DNA	2 µl (~120 ng)
dH ₂ O	13,35 µl
Toplam	20 µl

Ependorf tüpler içinde hazırlanan karışım pipetaj işleminden sonra ısı döngüsü aşağıdaki şekilde hazırlanmış olan PCR cihazına yerleştirildi.

NPY2R geni Ile95T/C polimofizmini kapsayan bölgeyi çoğaltmak için uygulanan PCR şartları:

Başlangıç denatürasyonu	94 °C' de 5 dk	} 35 Döngü
Denatürasyon aşaması	94 °C' de 20 sn	
Hibridizasyon aşaması	58 °C' de 30 sn	
Sentez (Uzama) aşaması	72 °C' de 1 dk	
Son sentez aşaması	72 °C' de 10 dk	

UCP2 geninin -866 pozisyonundaki G/A değişimini kapsayan 380 baz çifti büyüklüğündeki bölge PCR ile çoğatıldı. Bunun için toplam 20 µl'lik PCR karışımı hazırlandı.

Bunun için toplam 20 µl'lik PCR karışımı aşağıdaki şekilde hazırlandı:

Reaksiyon karışımının içeriği

Solüsyon	Miktar
PCR Buffer (10x)	2 µl
MgCl ₂ (25 mM)	1,25 µl
dNTP mix (25 mM)	0,4 µl
Taq DNA polimeraz (5U / µl)	0,2 µl
İleri primer (10 pmol)	0,4 µl
Geri primer (10 pmol)	0,4 µl
DNA	2 µl (~120 ng)
dH ₂ O	13,35 µl
Toplam	20 µl

Ependorf tüpler içinde hazırlanan karışım pipetaj işleminden sonra ısı döngüsü aşağıdaki şekilde hazırlanmış olan PCR cihazına yerleştirildi.

UCP2 geni -866 G/A polimofizmini kapsayan bölgeyi çoğaltmak için uygulanan PCR şartları:

Başlangıç denatürasyonu	94 °C' de 5 dk	} 35 Döngü
Denatürasyon aşaması	94 °C' de 30 sn	
Hibridizasyon aşaması	58 °C' de 40 sn	

Sentez (Uzama) aşaması	72 °C' de 1 dk
Son sentez aşaması	72 °C' de 10 dk

MC4R geninin -2745 pozisyonunda yer alan C/T değişimini içeren 600 baz çifti boyutundaki bölge PCR ile çoğaltıldı. Bunun için toplam 20 µl'lik PCR ana karışımı hazırlandı.

Bunun için toplam 20 µl'lik PCR ana karışım aşağıdaki şekilde hazırlandı.

Reaksiyon karışımının içeriği

Solüsyon	Miktar
PCR Buffer (10x)	2 µl
MgCl ₂ (25 mM)	1,25 µl
dNTP mix (25 mM)	0,4 µl
Taq DNA polimeraz (5U / µl)	0,15 µl
İleri primer (10 pmol)	0,4 µl
Geri primer (10 pmol)	0,4 µl
DNA	3 µl (~160 ng)
dH ₂ O	12,4 µl
	20 µl

Eppendorf tüpler içinde hazırlanan karışım pipetaj işleminden sonra ısı döngüsü aşağıdaki şekilde hazırlanmış olan PCR'a yerleştirdi.

MC4R geni -2745C/T polimorfizmini kapsayan bölgeyi çoğaltmak için uygulanan PCR şartları:

Başlangıç denatürasyonu	94 °C' de 5 dk	} 10 Döngü
Denatürasyon aşaması	94 °C' de 30 sn	
Hibridizasyon aşaması	64 °C' de 30 sn	
Sentez (Uzama) aşaması	72 °C' de 1 dk	

Denatürasyon aşaması	94 °C' de 30 sn	} 30 Döngü
Hibridizasyon aşaması	55 °C' de 30 sn	
Sentez (Uzama) aşaması	72 °C' de 1 dk	

Son sentez aşaması

72 °C' de 10 dk

4.2.8.Elde Edilen PCR Ürünlerin Agoroz Jel Kontrolünün Yapılması

PCR ürünleri hazırlanan %2'lik agoroz jele 3µl yükleme tamponu (Bromfenolblue) 15µl PCR ürünü olacak şekilde karıştırılarak yüklendi. 120 V da 3 cm yürütüldü. UV transluminatörde kontrol edildi.

4.2.9.Enzim Kesimi

4.2.9.1. *BDNF* İlgili Polimorfizm Genotiplemesi İçin Pm1I Enzim Kesimi

Birinci PCR dan sonra kontrol edilen ve amplifikasyon ürünü olan örneklerle Pm1I (Fermentas) enzim kesimi uygulandı. Bunun için hazırlanan karışım listesi aşağıda verilmiştir.

- I.PCR ürünü 15µl
- sdH₂O 14µl
- 10X Buffer R 2µl
- Pm1I 0,5µl

Ependorf tüpler içinde hazırlanan karışım hafifçe pipetaj yapılarak karıştırıldı ve 37C° de 3 saat inkübe edildi. Sürenin sonunda elde edilen ürünler %2'lik agoroz jelde kontrol edildi.

4.2.9.2. *NPY2R* İlgili Polimorfizm Genotiplemesi İçin BspEI Enzim Kesimi

Birinci PCR dan sonra kontrol edilen ve amplifikasyon ürünü olan örneklerle BspEI (Fermentas) enzim kesimi uygulandı. Bunun için hazırlanan karışım listesi aşağıda verilmiştir.

- I.PCR ürünü 15µl
- sdH₂O 14µl
- 10X Buffer R 2µl
- BspEI 0,5µl

Eppendorf tüpler içinde hazırlanan karışım hafifçe pipetaj yapılarak karıştırıldı ve 55C° de 3 saat inkübe edildi. Sürenin sonunda elde edilen ürünler %2'lik agoroz jelde kontrol edildi.

4.2.9.3. *UCP2* İlgili Polimorfizm Genotiplemesi İçin M1uI Enzim Kesimi

Birinci PCR dan sonra kontrol edilen ve amplifikasyon ürünü olan örneklerle M1uI (Fermentas) enzim kesimi uygulandı. Bunun için hazırlanan karışım listesi aşağıda verilmiştir.

- I.PCR ürünü 15µl
- sdH₂O 14µl
- 10X Buffer R 2µl
- M1uI 0,5µl

Eppendorf tüpler içinde hazırlanan karışım hafifçe pipetaj yapılarak karıştırıldı ve 37C° de 3 saat inkübe edildi. Sürenin sonunda elde edilen ürünler %2'lik agoroz jelde kontrol edildi.

4.2.9.4. *MC4R* İlgili Polimorfizm Genotiplemesi İçin NcoI Enzim Kesimi

Birinci PCR dan sonra kontrol edilen ve amplifikasyon ürünü olan örneklere NcoI (Bioron) enzim kesimi uygulandı. Bunun için hazırlanan karışım listesi aşağıda verilmiştir.

- I.PCR ürünü 15µl
- sdH₂O 14µl
- 10X Buffer R 2µl
- M1uI 0,5µl

Eppendorf tüpler içinde hazırlanan karışım hafifçe pipetaj yapılarak karıştırıldı ve 37C° de 3 saat inkübe edildi. Sürenin sonunda elde edilen ürünler %2'lik agaroz jelde kontrol edildi.

4.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistikler analiz *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS for Windows Release version 18, SPSS Inc. Headquarters, 223 S. Wacker Drive, 11th flor, Chicago, Illinois 60606) programı kullanılarak yapıldı. Tüm sonuçlar ortalama \pm standart sapma (S.D) olarak verildi. Kontrol ve olgu grupları arasındaki sayıları t-testi ile karşılaştırıldı. Kontrol grubu ile olgu grubuna ait dataların ve olgu grubunda mutasyon tespit edilen ve edilemeyen grupların nominal ve ordinal parametrelerinin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Bir gözdeki değer <5 ise Fisher'in ki-kare testi kullanılmıştır. P değeri <0,05 olduğunda karşılaştırılan gruplar arası farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu kabul edildi.

5. BULGULAR

Bu çalışmada obezite ile dört farklı gen varyantı ile obezite ve obezite fenotipleri olarak kabul edilen antropometrik ölçümler arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Olgu-kontrol çalışması olarak tasarlanan çalışmaya BKİ değerleri 30 ve üzerinde 88 obez olgu, ve BKİ değerleri 18-25 arasında 80 kontrol birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olgu ve kontrol bireylerin demografik özellikleri Tablo 5.1’de verilmiştir. Antropometrik ölçümler arasında başlıca kilo, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ yüzdesi, yağ ağırlığı, yağsız vücut ağırlığı, su yüzdesi, su ağırlığı ve BKİ yer aldı.

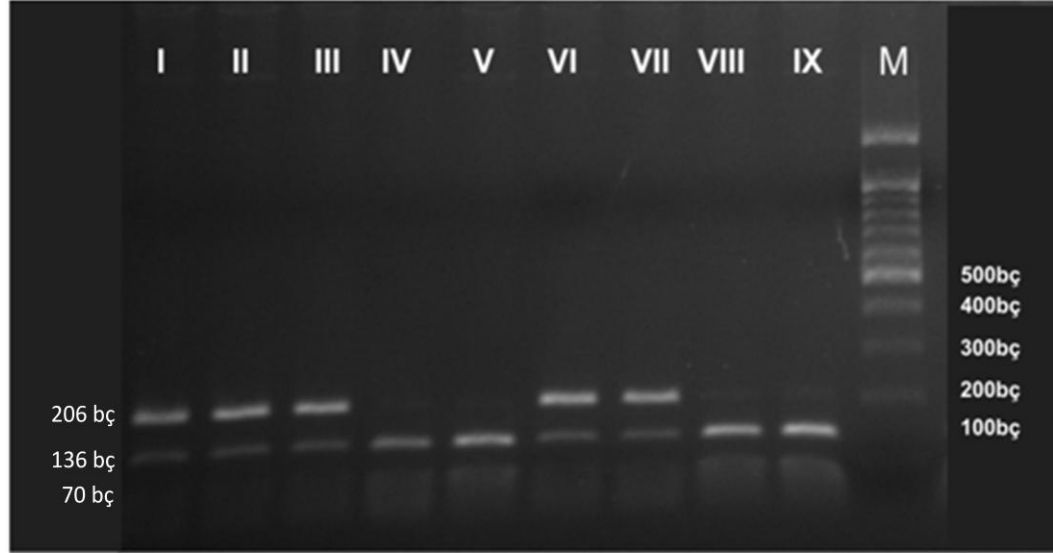
Tablo 5.1: Çalışma grubundaki olgu ve kontrollerin demografik bilgileri

	Obez grubu (n=88)	Kontrol grubu (n=80)	p
Yaş (Yıl)	41,1±9,7	28,3±9,6	<0,001
Boy (cm)	95,0±14,7	62,3±10,4	0,05
Kilo (kg)	163,1±9,2	165,7±8,7	<0,001
Bel çevresi(cm)	97,4±10,3	73,9±7,6	<0,001
Kalça çevresi(cm)	112,5±10,4	93,3±5,4	<0,001
Bel/ kalça	0,8±0,0	0,7±0,0	<0,001
Yağ %	39,3±9,6	23,3±7,6	<0,001
Yağ kg	37,8±12,0	14,4±4,8	<0,001
Yağsız Ağırlık	57,4±12,2	48,0±10,4	<0,001
Kuru Yağsız Ağırlık	15,7±5,1	13,9±4,0	0,02
Su %	44,0±5,8	54,7±5,6	<0,001
Su kg	41,8±7,8	34,8±8,9	<0,001
BKİ(kg/m ²)	35,7±5,2	22,6±2,5	<0,001

Çalışmada (p<0,05) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

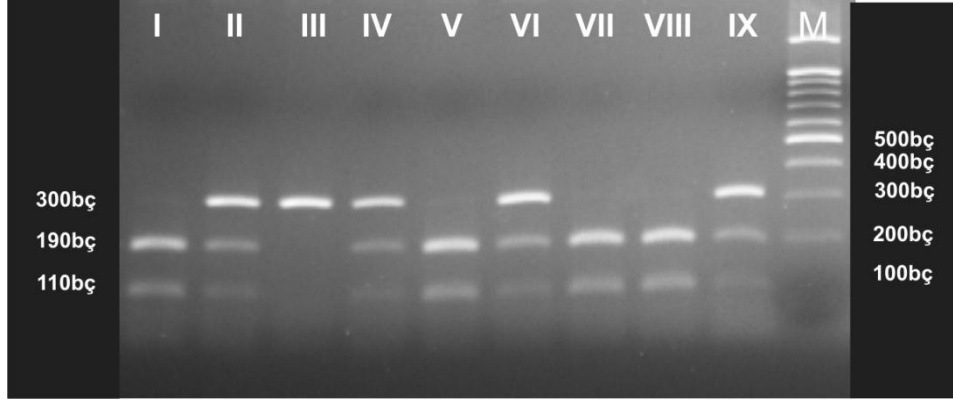
İlgili dört gen varyantını (*BDNF* Val66Met, *NPY2R* Ile195T/C, *UCP2* -866G/A, *MC4R* -2745C/T) kapsayan bölge PCR-RFLP tekniği ile çoğaltılıp restriksiyon enzimi ile kesilerek agaroz jelde yürütüldü ve elde edilen bantlara göre genotipleme yapıldı. Çalışılan tüm gen varyantlarının Hardy-Weinberg eşitliğine uyduğu gözlenmiştir (<http://www.had2know.com/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html>). Bu dört varyanta ait ilgili bantlar Şekil 5.1, 5.2, 5.3 ve 5.4’de görülmektedir.

BDNF geninde bulunan Val66Met(rs6265) polimorfizmine ait genotipleri belirlemek için PmlI ile yapılan enzim kesim işlemi sonucunda elde edilen PCR kesim ürünleri %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü aşağıdadır (Şekil 5.1).



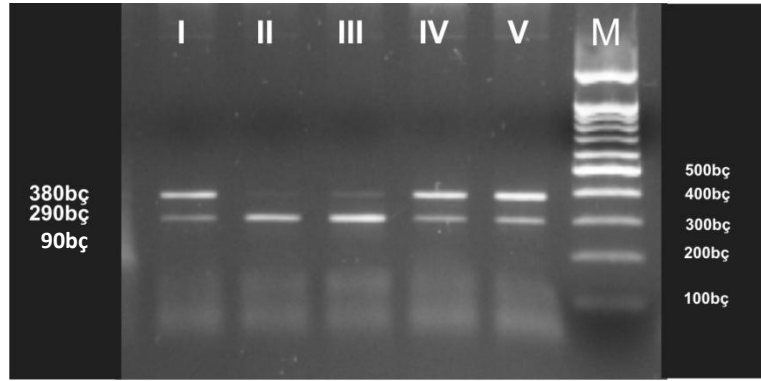
Şekil 5.1: *BDNF* Geni Val66Met polimorfizmini içeren PCR amplifikasyon ürününün PmlI restriksiyon enzimi ile yapılan enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. Enzim kesimi sonucunda 70-136 bç'lik bantlar, kesmeme durumunda ise tek 206 bç'lük bant görülmektedir I-IX olgulara ait PmlI enzim kesim ürünleri (I: GA, II: GA, III: GA, IV: GG, V: GG, VI: GA, VII: GA, VIII: GG, IX: GG), M: Marker, G: Yabani tip, A: Mutant tip.

NPY2R geninde bulunan Ile195T/C polimorfizmine ait genotipleri belirlemek için BspEI ile yapılan PCR enzim kesim işlemi sonucunda elde edilen kesim ürünleri %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü aşağıdadır (Şekil 5.2).



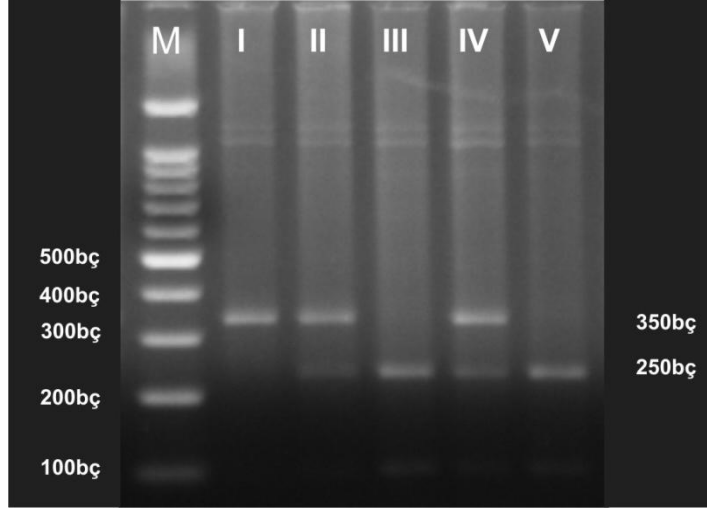
Şekil 5.2: *NPY2R* geni Ile195T/C polimorfizmine ait PCR amplifikasyon ürününün BspEI restriksiyon enzimi ile yapılan enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. Enzim kesimi sonucunda 110-190 bç'lik bantlar, kesmeme durumunda ise tek 300 bç'lik bant görülmektedir. I-IX olgulara ait BspEI enzim kesim ürünleri (I: TT, II: CT, III: CC, IV: CT, V: TT, VI: CT, VII: TT, VIII: TT, IX: CT), M: Marker ,T: Yabanıl tip, C: Mutant tip.

UCP2 geninde bulunan -866G/A polimorfizmine ait genotipleri belirlemek için M1uI ile enzim kesimine tabi tutulan PCR ürünlerinin %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü aşağıda görülmektedir (Şekil 5.3).



Şekil 5.3: *UCP2* geni -866G/A polimorfizmine ait PCR amplifikasyon ürününün M1uI restriksiyon enzimi ile yapılan enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. Enzim kesimi sonucunda 290-90 bç'lik bantlar, kesmeme durumunda ise tek 380 bç'lik bant ortaya çıkmaktadır. I-V olgulara ait M1uI enzim kesim ürünleri (I: GA, II: GG, III: GG, IV: GA, V: GA), M: Marker, G: Yabanıl tip, G: Mutant tip.

MC4R geninde bulunan C-2745T polimorfizmine ait genotipleri belirlemek için NcoI ile enzim kesimine tabi tutulan PCR ürünlerinin %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü aşağıda görülmektedir (Şekil 5.4).



Şekil 5.4: *MC4R* geni C-2745T polimorfizmine ait PCR amplifikasyon ürününün *NcoI* restriksiyon enzimi ile yapılan enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. Enzim kesimi sonucunda 100-250 bç'lik bantlar, kesme durumunda ise tek 350 bç'lik bant görülmektedir. I-V olgulara ait *NcoI* enzim kesim ürünleri (I: CC, II: CT, III: TT, IV: CT, V: TT), M: Marker, C: Yabancıl tip, T: Mutant tip.

Çalışmada incelenen polimorfizmlere ait genotip ve alel frekanslarının belirlenmesini takiben obez olgu ve kontrol grubunda genotip dağılımları ve alel frekansları arasında fark olup olmadığı incelendi. Obez olgular ile kontroller arasında bu dört polimorfizmin genotip dağılımları ile alel frekansları bakımından fark bulunmadı ($p>0,05$). İncelenen polimorfizmlere ilişkin genotiplere göre olgu ve kontrol gruplarının antropometrik ölçüm değerlerinin dağılımı incelendi. Her iki grupta farklı genotiplere sahip bireyler arasında antropometrik değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Olgu ve kontrol gruplarında incelenen polimorfizmlere ait genotip dağılımları, alel frekansları ve genotiplere göre antropometrik ölçümler arasındaki ilişki analizleri aşağıda verilmiştir.

5.1. *BDNF* Geni Val66Met Polimorfizmi

BDNF geni Val66Met (rs6265) polimorfizmi ile obezite arasında bir ilişki olup olmadığını analiz etmek için 88 olgu ve 80 kontrolde genotipleme yapılarak daha sonra genotip dağılımları ve alel frekansları hesaplandı. Elde edilen genotip dağılımları ve alel frekansları hesaplanmalarını takiben, olgu ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığı incelendi. Tablo 5.2'de görüldüğü gibi *BDNF* genotip dağılımları ($p>0,806$) ile alel frekansları ($p>0,109$) arasında iki grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunmadı.

Tablo 5.2: Obez olgular ve kontrol grubunda *BDNF* geni Val66Met polimorfizmi genotip dağılımları ve alel frekansları

	Genotip*				χ^2	P	Alel*		
	n	GG	GA	AA			G	A	P
Obez Olgular	88	60(0.682)	24(0.272)	4(0.045)			144(0.818)	32(0.182)	
Kontroller	80	54(0.675)	25(0.312)	1(0.012)	0.06	0.806	133(0.831)	27(0.168)	0.109

*Genotip ve alel verileri rakam ve yüzdelik oran olarak sunulmuştur. Genotip P-değerleri χ^2 (2 df) ve alel frekansları P-değerleri ise Fisher testi (1-yönlü) ile hesaplanmıştır. Çalışmada ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Vücut kompozisyon ortalama değerleri *BDNF* geni genotiplerine göre kıyaslandığında BKİ, yüzdelik yağ, bel/kalça oranına ait verilerde birbirine çok yakın bulundu. Fakat kalça çevresi ortalama değerlerinde AA genotipine sahip bireylerde GG ve GA' lara göre biraz düşük bulundu. Bel çevresi değerleri ise daha belirgin bir şekilde AA genotiplerinde GG ve GA' lara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber farklı bulundu (Tablo:5.3). Yani obez olgularda GG genotipine sahip olgu bireylerde bel çevresi 97,4, GA genotipine sahip olgularda bu ortalama değer 98,3 bulunurken, halbuki bu ortalama değerler AA genotipindeki olgularda 90,8 olarak bulunmuştur ($p>0,293$). Buna ilaveten, obez olgularda BKİ değerleri ortalaması GG (35,6) ve GA (35,9) lara göre AA genotipli bireylerde (34,6) hafif düşük bulundu ($p>0,96$).

Bunun yanısıra GG genotipine sahip kontrol bireylerdeki kalça çevresi ortalama değerleri 93,4 ve GA genotipindeki kontrol bireylerde 92,6 bulunurken, AA

genotipine sahip bireylerde ise bu değerler ortalaması 105 olarak bulundu ($p>0,228$). BKİ değerleri ortalaması kontrol grubundaki GG genotipli bireylerde 22,6, GA genotipli bireylerde 22,4 iken; AA genotipli bireylerde 26,7 ile daha yüksek bulundu ($p>0,229$).

Tablo 5.3: Çalışılan popülasyonda *BDNF* geni Val66Met polimorfizmi genotiplerine göre olgu ve kontrol grubunun antropometrik ölçüm değerlerinin dağılımı

	Obez grubu(n=88)				Kontrol grubu(n=80)			
	GG (n=60)	GA (n=24)	AA (n=4)	P	GG (n=54)	GA (n=25)	AA (n=1)	P
Bel çevresi(cm)	97,4 ±10,5	98,3 ±10,4	90,8 ±6,5	0,293	74,2±8,1	73,2±6,8	73,0	0,816
Kalça çevresi (cm)	112,2±10,1	113,7±11,5	109,8±6,7	0,759	93,4±5,5	92,6±5,0	105,0	0,228
Bel/kalça	0,8±0,0	0,8±0,0	0,8±0,0	0,729	0,7±0,0	0,7±0,0	0,7	0,437
Yağ (%)	38,8±9,3	40,4±10,7	40,8±9,6	0,827	22,9±7,6	24,1±7,8	30,9	0,417
Bki(kg/cm ²)	35,6±5,1	35,9±5,6	34,6±4,2	0,969	22,6±2,6	22,4±2,4	26,7	0,229

*Genotiplere göre verilen fenotipik değerler rakam ± standart sapma olarak sunulmuştur. *P*-değerleri Kruskal Wallis testi ile hesaplanmıştır. Çalışmada ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5.2. *NPY2R* Geni Ile195T/C Polimorfizmi

NPY2R geni Ile195T/C varyantı ile obezite ve obezite fenotipleri arasında bir ilişki olup olmadığını analiz etmek için 88 olgu ve 80 kontrolde genotipleme yapılarak daha sonra genotip dağılımları ve alel frekansları hesaplandı. Elde edilen genotip dağılımları ve alel frekansları hesaplanmalarını takiben, olgu ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığına bakıldı. Tablo 5.4'de görüldüğü gibi *NPY2R* geni - Ile195C/T ile varyantı genotip dağılımları ($p>0,632$) ile alel frekansları ($p>0,469$) arasında iki grup arasında istatistiksel bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 5.4: Obez olgular ve kontrol grubunda *NPY2R* geni Ile195T/C polimorfizmi genotip dağılımları ve alel frekansları

	n	Genotip*			χ^2	P	Alel*		
		CC	CT	TT			C	T	P
Obez Olgular	88	19(0.215)	43(0.488)	26(0.295)			81 (0.46)	95 (0.54)	
kontroller	80	20 (0.25)	32 (0.40)	28(0.35)	0.23	0.632	72 (0.45)	88 (0.55)	0.469

*Genotip ve alel verileri rakam ve yüzdeler olarak sunulmuştur. Genotip P -değerleri χ^2 (2 df) ve alel frekansları P -değerleri ise Fisher testi (1-yönlü) ile hesaplanmıştır. Çalışmada ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Vücut kompozisyon ortalama değerleri *NPY2R* geni genotiplerine göre kıyaslandığında BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranına ait verilerde birbirine çok yakın bulunmasına rağmen, yüzdeler yağ, kalça çevresi ortalama değerlerinde CT genotipine sahip bireylerde TT'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha yüksek bulunmuştur (Tablo: 5.5). Yani obez olgularda CC genotipine sahip olgularda bel çevresi ortalama değeri 98,2 bulunurken, CT genotipine sahip bireylerdeki bel çevresi ortalama değerleri 97,4, ve TT genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 96,6 olarak daha düşük bulunmuştur ($p>0,90$). Buna ilaveten, obez olgularda CC genotipine sahip bireylerde kalça çevresi ortalama değeri 113,3 bulunurken, CT genotipine sahip bireylerdeki kalça çevresi ortalama değerleri 113,1, ve TT genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 110,9 olarak daha düşük bulunmuştur ($p>0,66$). Ayrıca obez grubundaki CC genotipine sahip olgularda yağ yüzdesi ortalama değeri 39,0, CT genotipine sahip bireylerde 40,5 bulunurken, TT genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 37,7 olarak biraz düşük bulunmuştur ($p>0,520$). Bunun yanısıra, obez olgularda BKİ değerleri ortalaması kontrol grubundaki CT (35,7) ve TT (35,3) genotipli bireylerde CC genotipli bireylerden (36) daha düşük bulunmuştur ($p>0,86$). Ayrıca yüzdeler yağ değerleri de TT genotipli bireylerde (37,7) CC (39) ve CT (40,5) genotipli bireylerden daha düşük bulunmuştur.

Bunun yanısıra kontrol grubunda CC genotipine sahip olgularda bel çevresi ortalama değeri 75,1 bulunurken, CT genotipine sahip bireylerdeki bel çevresi ortalama değerleri 74,5 ve TT genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 72,4

olarak daha düşük bulunmuştur ($p>0,40$). İlâveten, kontrol grubunda CC genotipine sahip olgularda kalça çevresi ortalama değeri 95,3 bulunurken, CT genotipine sahip bireylerdeki kalça çevresi ortalama değerleri 92,8 ve TT genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 92,5 olarak daha düşük bulunmuştur ($p>0,211$). Ayrıca kontrol grubundaki CC genotipine sahip bireylerde yağ yüzdesi ortalama değeri 24,3, CT genotipine sahip bireylerde 23,8 bulunurken, TT genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 22,1 olarak biraz düşük bulunmuştur ($p>0,56$). Bu değerler kontrol grubunda ise BKİ değerleri ortalaması CT (22,7)ve TT (22) genotipli bireylerde CC genotipli bireylerden (23,3) daha düşük bulunmuştur ($p>0,27$). Aynı parametreler (bel çevresi, kalça çevresi, yüzdelik yağ ve BKİ) kontrol grubunda daha belirgin biçimde özellikle TT genotiplilerde düşüşler göstermiştir. Genel olarak hem obez olgu hem de kontrol grupların da T aleli taşıyan bireylerde ilgili parametreler düşük bulunmuştur.

Tablo 5.5: Çalışılan populasyonda *NPY2R* geni Ile195T/C polimorfizmi genotiplerine göre olgu ve kontrol grubunun antropometrik ölçüm değerlerinin dağılımı

	Obez grubu(n=88)			P	Kontrol grubu(n=80)			P
	CC (n=19)	CT (n=43)	TT (n=26)		CC (n=20)	CT (n=32)	TT (n=28)	
Bel çevresi(cm)	98,2±11,8	97,4±10,6	96,6±8,9	0.908	75,1±7,1	74,5±7,5	72,4±8,0	0.398
Kalça çevresi (cm)	113,3±9,6	113,1±11,5	110,9±8,9	0.665	95,3±5,7	92,8±5,8	92,5±4,6	0.211
Bel/kalça	0,8±0,0	0,8±0,0	0,8±0,1	0.950	0,7±0,0	0,8±0,0	0,7±0,0	0.485
Yağ (%)	39,0±9,5	40,5±10,3	37,7±8,5	0.520	24,3±8,2	23,8±8,0	22,1±6,8	0.564
Bki(kg/cm ²)	36,0±5,0	35,7±5,9	35,3±4,0	0.860	23,3±2,2	22,7±2,5	22,0±2,7	0.271

*Genotiplere göre verilen fenotipik değerler rakam ± standart sapma olarak sunulmuştur. *P*-değerleri Kruskal Wallis testi ile hesaplanmıştır. Çalışmada ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5.3. *UCP2* geni -866G/A Polimorfizmi

UCP2 geni -866G/A polimorfizmi ile obezite arasında bir ilişki olup olmadığını analiz etmek için 88 olgu ve 80 kontrolde genotipleme yapılarak daha sonra genotip dağılımları ve alel frekansları hesaplandı. Elde edilen genotip dağılımları ve alel frekansları hesaplanmalarını takiben, olgu ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığına bakıldı. *UCP2* genotip dağılımları ($p>0,244$) ile alel frekansları ($p>0,197$) arasında iki grup arasında istatistiksel bir farklılık bulunmadı (Tablo 5.6).

Tablo 5.6: Obez olgular ve kontrol grubunda *UCP2* -866G/A polimorfizmi genotip dağılımları ve alel frekansları

	n	Genotip*			χ^2	P	Alel*		
		GG	GA	AA			G	A	P
Obez Olgular	88	42(0.477)	37(0.420)	9(0.102)			121(0.687)	55(0.312)	
Kontroller	80	30(0.375)	42(0.525)	8 (0.10)	1.36	0.244	102(0.637)	58(0.362)	0.197

*Genotip ve alel verileri rakam ve yüzdeler olarak sunulmuştur. Genotip *P*-değerleri χ^2 (2 df) ve alel frekansları *P*-değerleri ise Fisher testi (1-yönlü) ile hesaplanmıştır. Çalışmada ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Vücut kompozisyon ortalama değerleri *UCP2* geni genotiplerine göre kıyaslandığında BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, Yüzdeler yağ oranına ait verilerde ortalama değerlerinde GG genotipine sahip bireylerde AA'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha yüksek bulunmuştur (Tablo 10). Yani obez grubundaki GG genotipine sahip olgularda bel çevresi ortalama değeri 98,0, GA genotipine sahip bireylerde 97,8 bulunurken, AA genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 92,2 olarak biraz düşük bulunmuştur ($p > 0,438$). Bunun yanısıra obez grubundaki GG genotipine sahip olgularda kalça çevresi ortalama değeri 114,2 bulunurken, GA genotipine sahip bireylerdeki kalça çevresi ortalama değerleri 111,1, ve AA genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 110,1 olarak daha düşük bulunmuştur ($p > 0,176$). Ayrıca obez grubundaki GG genotipine sahip olgularda yağ yüzdesi ortalama değeri 40,3, GA genotipine sahip bireylerde 39 bulunurken, AA genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 35,9 olarak daha düşük bulunmuştur ($p > 0,43$). Buna ilaveten, BKİ değerleri ortalaması obez grubundaki GG genotipli bireylerde 36,6, GA genotipli bireylerde 35,1 iken; AA genotipli bireylerde 33,5 ile daha düşük bulunmuştur ($p > 0,189$).

Bunun yanısıra kontrol grubunda GG genotipine sahip olgularda bel çevresi ortalama değeri 74,2 bulunurken, GA genotipine sahip bireylerdeki bel çevresi ortalama değerleri 73,8, ve AA genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 73,2 olarak daha düşük bulunmuştur ($p > 0,95$). İlaveten, kontrol grubunda GG genotipine sahip olgularda kalça çevresi ortalama değeri 93,2 bulunurken, GA genotipine sahip bireylerdeki kalça çevresi ortalama değerleri 93,8, ve AA genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 90,8, olarak daha düşük bulunmuştur ($p > 0,32$). Ayrıca kontrol

grubundaki GG genotipine sahip bireylerde yağ yüzdesi ortalama değeri 23,5, GA genotipine sahip bireylerde 24,2 bulunurken, AA genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 18,3 olarak daha düşük bulunmuştur ($p>0,13$). Bu değerler kontrol grubunda ise BKİ değerleri ortalaması GG (22,7) ve GA(22,9) genotipli bireylerde AA genotipli bireylerden (21,1) daha düşük bulunmuştur ($p>0,21$). Bu bulgular ilgili parametrelerin (bel çevresi, kalça çevresi, yüzdelik yağ ve BKİ) çoğu bakımından her iki grupta da özellikle AA genotiplilerde düşüşler göstermiştir. Genel olarak hem obez olgu hem de kontrol grupların da AA genotipi taşıyan bireylerde ilgili parametrelerin düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 5.7: Çalışılan populasyonda *UCP2* -866G/A polimorfizmi genotiplerine göre olgu ve kontrol grubunun antropometrik ölçüm değerlerinin dağılımı

	Obez grubu(n=88)				Kontrol grubu(n=80)			
	GG (n=42)	GA (n=37)	AA (n=9)	P	GG (n=30)	GA (n=42)	AA (n=8)	P
Bel çevresi(cm)	98,0±10,0	97,9±10,4	92,2±11,1	0.438	74,2±8,8	73,8±7,1	73,2±6,3	0.954
Kalça çevresi (cm)	114,2±10,9	111,1±10,6	110,1±4,9	0.176	93,2±5,4	93,8±5,6	90,8±4,3	0.325
Bel/kalça	0,8±0,0	0,8±0,0	0,8±0,1	0.351	0,7±0,0	0,7±0,0	0,8±0,0	0.833
Yağ (%)	40,3±9,8	39,0±9,8	35,9±8,2	0.436	23,5±8,6	24,2±6,9	18,3±6,0	0.139
Bki(kg/cm ²)	36,6±5,4	35,1±5,2	33,5±2,0	0.189	22,7±2,5	22,9±2,4	21,1±2,7	0.216

*Genotiplere göre verilen fenotipik değerler rakam ± standart sapma olarak sunulmuştur. *P*-değerleri Kruskal Wallis testi ile hesaplanmıştır. Çalışmada ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5.4. *MC4R* geni C-2745T Polimorfizmi

MC4R geni C-2745T polimorfizmi ile obezite arasında bir ilişki olup olmadığını analiz etmek için 88 olgu ve 80 kontrolde genotipleme yapılarak daha sonra genotip dağılımları ve alel frekansları hesaplandı. Elde edilen genotip dağılımları ve alel frekansları hesaplanmalarını takiben, olgu ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığına bakıldı. Ve *MC4R* genotip dağılımları ($p>0,538$) ile alel frekansları ($p>0,157$) arasında iki grup arasında istatistiksel bir farklılık bulunmadı (Tablo 5.8).

Tablo 5.8: Obez olgu ve kontrol grubunda *MC4R* geni C-2745T polimorfizmi genotip dağılımları ve alel frekansları

	Genotip*			χ^2	P	Alel*			
	n	CC	CT			TT	C	T	P
Obez Olgular	88	53(0.602)	31(0.352)	4(0.045)			137(0.778)	39(0.222)	
kontroller	80	42(0.525)	32 (0.40)	6(0.075)	0.38	0.538	116(0.725)	44(0.275)	0.157

*Genotip ve alel verileri rakam ve yüzdelik oran olarak sunulmuştur. Genotip *P*-değerleri χ^2 (2 df) ve alel frekansları *P*-değerleri ise Fisher testi (1-yönlü) ile, ile hesaplanmıştır. Çalışmada ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Vücut kompozisyon ortalama değerleri *MC4R* geni genotiplerine göre kıyaslandığında bel çevresi, kalça çevresi, yüzdelik yağ ve BKİ ortalama değerleri, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, diğer genotiplilere göre AA genotipine sahip bireylerde obez grupta daha düşük bulunurken; kontrol grubunda ilginç bir şekilde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 5.9).

Yani obez grubundaki CC genotipine sahip olgularda bel çevresi ortalama değeri 97,6 bulunurken, CT genotipine sahip bireylerdeki bel çevresi ortalama değerleri 97,1 ve TT genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 96,6 olarak daha düşük bulunmuştur ($p > 0,97$). İlave olarak CC genotipine sahip olgularda kalça çevresi ortalama değeri 113,0 bulunurken, CT genotipine sahip bireylerdeki kalça çevresi ortalama değerleri 112,7, ve TT genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 104,2 olarak daha düşük bulunmuştur ($p > 0,148$). Buna ilaveten obez grubundaki CC genotipine sahip olgularda yağ yüzdesi ortalama değeri 39,2, CT genotipine sahip bireylerde 40,0 bulunurken, TT genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 35,2 olarak daha düşük bulunmuştur ($p > 0,746$). Bunun yanısıra BKİ değerleri ortalaması obez grubundaki CC genotipli bireylerde 35,6, CT genotipli bireylerde 36,2 iken; TT genotipli bireylerde 32,2 ile daha düşük bulunmuştur ($p > 0,301$).

Kontrol grubundaki CC genotipine sahip olgularda bel çevresi ortalama değeri 73,9 bulunurken, CT genotipine sahip bireylerdeki bel çevresi ortalama değerleri 73,7, ve TT genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 74,8 olarak biraz yüksek bulunmuştur ($p > 0,95$). İlave olarak CC genotipine sahip olgularda kalça çevresi ortalama değeri 92,7 bulunurken, CT genotipine sahip bireylerdeki kalça çevresi ortalama değerleri 93,6, ve TT genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 96

olarak daha yüksek bulunmuştur ($p>0,332$). Buna ilaveten kontrol grubundaki CC genotipine sahip olgularda yağ yüzdesi ortalama değeri 22,7, CT genotipine sahip bireylerde 23,7 bulunurken, TT genotipine sahip bireylerde bu ortalama değer 25,8 olarak daha yüksek bulunmuştur ($p>0,66$). Bunun yanısıra BKİ değerleri ortalaması kontrol grubundaki CC genotipli bireylerde 22,4, CT genotipli bireylerde 22,7 iken; TT genotipli bireylerde 23,6 ile biraz yüksek bulunmuştur ($p>0,61$).

Tablo 5.9: Çalışılan populasyonda *MC4R* geni C-2745T polimorfizmi genotiplerine göre olgu ve kontrol grubunun antropometrik ölçüm değerlerinin dağılımı

	Obez grubu(n=88)				Kontrol grubu(n=80)			
	GG (n=53)	GA (n=31)	AA (n=4)	P	GG (n=42)	GA (n=32)	AA (n=6)	P
Bel çevresi(cm)	97,6±10,2	97,1±10,7	96,6±12,0	0.971	73,9±8,0	73,7±6,9	74,8±9,7	0.957
Kalça çevresi (cm)	113,0±10,0	112,7±11,2	104,2±2,9	0.148	92,7±4,7	93,6±6,3	96,0±5,3	0.332
Bel/kalça	0,8±0,0	0,8±0,1	0,9±0,0	0.525	0,7±0,0	0,7±0,0	0,7±0,0	0.832
Yağ (%)	39,2±9,4	40,0±10,1	35,2±10,0	0.746	22,7±6,9	23,7±8,7	25,8±7,2	0.661
Bki(kg/cm ²)	35,6±4,9	36,2±5,8	32,2±2,5	0.301	22,4±2,4	22,7±2,7	23,6±2,7	0.610

*Genotiplere göre verilen fenotipik değerler rakam ± standart sapma olarak sunulmuştur. *P*-değerleri Kruskal Wallis testi ile hesaplanmıştır. Çalışmada ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. TARTIŞMA

Günümüze kadar birçok aday gen obezite ile ilişkilendirilmiştir. Her ne kadar farklı popülasyonlardaki insan genetiği çalışmaları çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmış olsa da belli oranlarda bu genlerin obezitedeki rollerini desteklemektedir. Obezite de kalıtım multifaktöryel olduğundan dolayı, farklı genlerin ve TNP'lerin rollerini netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır. Çalışmamızda bunlardan dördü incelenmiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. Aynı zamanda çalışmamız; bu genler (*BDNF*, *NPY2R*, *UCP2* ve *MC4R*) ile obezite arasındaki ilk olgu-kontrol formatındaki ilişkilendirme çalışması özelliğine sahiptir. Bunlardan sadece *MC4R* geninde ülkemiz popülasyonunda yapılmış bir çalışma mevcut olsa da, o çalışma ile mevcut çalışmadaki TNP'ler farklıdır (Mergen ve ark., 2001, Yurtcu ve ark., 2009).

Dolayısıyla çalışmamızda dört gen ile obezite ve obezite ilişkili fenotipler arasında ilişki olup olmadığı incelenmiştir. İlgili gen polimorfizmleri ile obezite arasında literatürdekilere benzer sonuçlar elde edilmekle birlikte; bazı bulgular uyumlu bazıları ise uyumsuz olarak bulunmuştur. Bu da ülkemizdeki çalışılan popülasyondaki genetik ve çevresel faktörlerdeki heterojenlikten kaynaklanabilir. Bununla birlikte, çalışmamızın bir limitasyonu ayırıcı tanı kriterlerindeki yaşanan zorluklardan dolayı olgu ve kontrol grubu sayılarının ayrı ayrı 88 ve 80 olması gösterilebilir. Buna rağmen, bu bulgular daha fazla örnek sayılı ileri çalışmalarla doğrulanmalıdır. Ayrıca diğer tüm aday genlerdeki yapılacak çalışmalar da ülkemiz popülasyonunda rol oynayan genetik faktörleri aydınlatmada yararlı olacaktır. Bu yüzden bu çalışma bunlar için bir başlangıç rolü üstlenebilir.

6.1. *BDNF* Geni Val66Met Polimorfizmi

BDNF'nin obezitedeki potansiyel rolü ilk defa fenotip gösteren (Kernie ve ark., 2000), (Rios ve ark., 2001) ve (Lyons ve ark., 1999) KO farelerin üretilmesi aracılığıyla keşfedilmiştir. 2003'te, *BDNF*'nin melanokortin-4 reseptörünün aşağısında iş gördüğü ve besin alımı üzerindeki etkisi onun TrkB reseptörünün aktifleştirilmesi aracılığıyla düzenlendiği gösterilmiştir (Xu ve ark., 2003). Daha sonra, mutasyon analizleri çalışmaları obezitesi olan hastalarda *BDNF* ve TrkB mutasyonlarını ortaya çıkarmıştır. (Friedel ve ark., 2005, Gray ve ark., 2006, Gray ve ark., 2007 ve Yeo ve ark., 2004).

Takib eden başka bir çalışma sonuçları *BDNF*'nin obezite patogenezinde önemli bir fonksiyonu olduğu inancını daha da güçlendirmiştir (Beckers ve ark., 2008) ki ilgili çalışmada ancak sadece kadınlarda 66Met aleli taşıyıcılarında artan BKİ ile ilişkili olabileceği bulunmuştur. Benzer ilişki çalışmamızda sadece kontrol grubundaki bireylerde görülmüştür. Daha sonra bu bulgu başka bir çalışmada da doğrulanmıştır (Sklar ve ark., 2002). İlginç bir şekilde çalışmamızda obez olgularda ise bu çalışmalarla çelişen bir şekilde 66Met aleli taşıyanlarda BKİ değerlerinde düşüş gözlemlendi.

Friedel ve arkadaşları *BDNF* Val66Met varyantının obezitedeki potansiyel rolünü incelemiş, ancak aşırı obez çocuk ve ergenleri normalin altında kilolu kontrollerle kıyasladıklarında hiçbir anlamlı ilişki bulamamışlardı (Friedel ve ark., 2005). Bu çalışmalar arasındaki farklılığa birinde çocuk ve ergen olgular çalışılırken, diğerinde erişkin kadın olguların çalışılmış olması, çalışılan gruplar arasındaki farklılık yol açmış olabilir. Hatta cinsiyet-spesifik bir etki de söz konusu olabilir. Bunun yanı sıra örnek sayıları bile bu konuda tartışılabilir (Kernie ve ark., 2000, Rios ve ark., 2001 ve Lyons ve ark., 1999).

Hep birlikte, bu bulgular Val66Met polimorfizminin gıda alımını düzenlemede bir rolünün olabileceğini teklif etmektedir. Beckers ve ark tarafından gözlemlenen ilişki rastgele olabileceği gibi asıl müsebbib TNP ile yüksek bir linkaj

denge-sizliğinden (LD) de olabilir. Bununla birlikte, Val66Met TNP'sinin kendisinin bu ilişkilerden sorumlu fonksiyonel TNP olabileği de speküle edilebilir. Çünkü bazı çalışmalar zaten 66Met alelinin proBDNF proteinin hücreiçi trafiği ve salgılanmasını sinir hücrelerinde etkilediğini göstermiştir. (Egan ve ark., 2003, Chen ve ark., 2004).

Bu çalışmada ise, *BDNF*'deki Val66Met polimorfizmi ile obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Sonuç olarak, bilindiği kadarıyla *BDNF*'deki Val66Met polimorfizmi ile obezite ilişkisini araştıran ülkemizdeki ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Bununla birlikte, elde edilen bulgular *BDNF* geninin en azından ülkemiz populas-yonunda obezite gelişimindeki rolünü desteklememektedir. Ülkemizdeki populas-yonlarında ve diğer ülke populas-yonlarında yapılacak ileri çalışmalar ile ilgili genin obezitedeki rolü netleşebilir.

6.2. *NPY2R* Geni Ile195T/C Polimorfizmi

Bu alışmada *NPY2R* kod bölgesinde yer alan Ile195T/C pozisyonundaki sessiz bir mutasyonu içeren bir polimorfizm (rs1047214) ile obezite ilişkisini 88 obez olgu ve 80 obez olmayan normal kilolu kontrol bireyde inceleyen bulgular vardır.

nceki çalışmalarda birçok *NPY2R* geninin kod bölgesi ve 5'bölgesinde yer alan TNP obez ve/veya diyabetli olgularda çalışılmış ve ihtilafly sonuçlar elde edilmiştir. Bunlardan biri (Torekon ve ark 2007) 5,971 örnek-te çalışılmış ve *NPY2R*'nin 5' bölgesindeki TNP4 A aleli homozigot taşıyıcılarında rs12649641, artan prevalansta obezite görülmüştür. Ma ve ark., 167 Pima Amerikan Yerlilerinde erkeklerde bazı diğer *NPY2R* deki varyantları şiddetli obezite ile ilişkili bulmuşlardır (Ma ve ark., 2005), ve Campbell ve ark., ise 1,800 Kuzey Amerikalı, 1,030 Polonyalı ve 240 İskandinav (hem kadın ve ve hem de erkek) beyazlarda, *NPY2R* TNPleri 3–6 nın erkeklerde obezite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Campbell ve ark., 2004).

Diğer bir çalışmada; TNP4 obezite ve BKİ ile sadece BKİ ≥ 28 kg/m² grupta kantitatif özellik olarak ilişkili bulunmuştur. Bu farklılık *NPY2R* ve TNP4 ile diğer genetik ve çevresel faktörlerin BKİ üzerindeki düzenleyici etkileri ile değişken etkileşiminden dolayı olabileceği önerilmiştir.

421 UK erkekte düşük BKİ ile hafif bir ilişki gösteren Hung ve ark'nın bulgularının aksine (Hung ve ark., 2004). Torekov ve ark 2005 de TNP1 ile azalan obezite riski arasında bir ilişki bulunmamıştır (Torekov ve ark., 2005) Bununla beraber, 479 İsveçli erkekte yapılan çalışma TNP1 için artan obezite riski göstermiştir, fakat BKİ ile ilişkisi ve hangi yönde olduğu netleşmemiştir (Lavebratt ve ark., 2006). 939 obez ve 4,767 non-obez örnekle çalışma nisbi obezite riskini ve %97 istatistiksel güce sahip olarak göstermiştir. Bu sebeple, çalışılan Danimarkalıları arasında TNP1'in majör obezite riski oluşturması olası gözükmemektedir (Jorgensen ve ark., 2003). Danimarkalıları da ise *NPY2R* 5' bölgesindeki yaygın varyantlar rs12649641, rs2342676 ve rs6857530, obezite ile ilişkili bulunmuştur.

Bunun yanısıra *NPY2R*'deki başka bir varyant için (rs1047214) şiddetli obez çocuklarda bel/kalça oranlarında artış bulunmuş ve bu gen ile obezite arasındaki ilişki bulunduğuna dair deliller elde edilmiştir (Siddiq ve ark., 2007).

Mevcut çalışma ise önceki bazı raporlarla (Wang ve ark., 2007; Hung ve ark., Siddiq ve ark. 2007) uyumlu bir şekilde ilgili genin obezitedeki rolünü desteklememektedir. Bununla birlikte, bu çalışma bilindiği kadarıyla *NPY2R*'deki Ile195T/C polimorfizmi ile obezite ilişkisini araştıran ülkemizdeki ilk çalışma özelliğini taşıması bakımından önem arzettiği düşünülebilir. Ülkemiz ve başka ülke popülasyonlarında yapılacak ileri çalışmalar ile ilgili genin obezitedeki rolü netleşebilir.

6.3. *UCP2* -866G/A Polimorfizmi

İnsan ve hayvan çalışmalarında, *UCP2* mRNA düzeyleri ile plazma serbest yağ asidi yoğunlukları arasında korelasyon bulunmuştur (Argyropoulos ve Harper 2002). *UCP2* ekspresyonu, obeziteye dirençli farelerde obeziteye eğilimli farelere kıyasla 2 kat artmış olduğu saptanmıştır (Fleury ve ark., 1997). Bağımsız çalışmalarda farede obezite ve vücut yağı kantitatif özellik lokusları (QTL) *UCP2* geninin lokalize olduğu genomik bölgeye rast geldiğini tesbit edilmiştir (York ve ark., 1999, Taylor ve ark., 1996). Bundan başka, obez ve diyabetli GK ratlarında, glukoz intolerans ve yağlılık kantitatif özelliklerinin *UCP2*-*UCP3* lokusunda haritalanmıştır (Kaisaki ve ark., 1998). Böylece *UCP2* insanlarda da enerji harcamada önemli rol oynayabilir.

Proton yoğunluğunun enerji eldesi için oksidatif fosforilasyon ile eşleştirilmesini önleyen ve onu ısı halinde serbest kalmasını temin eden sızdıran (uncoupling) proteinler insanda enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rolü olabilir. Bu çalışmada *UCP2* -866G/A polimorfizminin genotip ve alel frekansları diğer bazı obezite ilişkili fenotiplerle birlikte obez olgular ve normal kilolu (non-obez) bireyler arasında mukayesesi yapılmıştır. Ve genotip dağılımları ve alel frekansları bakımından iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır.

Bu sebeple, bu çalışmada *UCP2* geni -866G/A polimorfizmine ait genotipler ve aleller ile obezite arasında bir ilişki göstermemiştir. Shen ve ark. tarafından üç etnik grupta (Çinli, Hintli ve Malay) yapılan kesitsel bir çalışmada (Shen ve ark., 2006) *UCP2* -866G/A genotipleri anlamlı bir şekilde santral obezite ile ilişkili ve -866A/A genotipi taşıyan Hintli erkeklerin obezite-ilişkili komplikasyonlar geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu rapor etmiştir. Aynı çalışmada aynı zamanda *UCP2* polimorfizmi Çinli ve Hintli erkeklerde artan santral yağ ile ilişkili bulunmuştur. Öte yandan, Danimarka popülasyonundaki başka bir çalışmada genç ve zayıf erkeklerde artan BKİ ile hafif bir ilişki tesbit edilmiştir (Dalgaard ve ark., 2003). Bundan başka, Tip 2 diyabetli ailelerden olan diyabetli ve diyabetli olmayan fertlerde yapılan diğer bir çalışmada *UCP2* haplotipleri ile BKİ arasında anlamlı ilişkiler bulunmuş ve en

yüksek değerler -866G/A lokusunda heterozigot olan haplotipe sahip bireylerde bulunmuştur (Wang ve ark., 2004).

Önceki bazı klinik çalışmalar ilgili polimorfizm diyabet, insülin duyarlılığı, insülin salgılanması ve dislipidemi gibi bazı obezite ile ilişkili fenotiplerle ilişkili olduğunu göstermişti (Reis ve ark., 2004; Le Fur ve ark., 2004). Esterbauer ve ark. *UCP2* geni -866G/A polimorfizmini Avusturyalı olgularda hafif düşük BKİ ile ilişkili olduğunu tesbit etmiştir (Esterbauer ve ark 2001). D'Adamo ve ark ise İtalyan popülasyonunda *UCP2* genindeki -866G/A polimorfizmi AA genotipi ile polimorfizmini obez olgularda diyabetli ilişkisini saptamıştır. (D'Adamo ve ark., 2004)

İnsanlarda, obez olgularda zayıf kontrollere kıyasla yağ dokudaki *UCP2* mRNA ekspresyonu daha düşük olması *UCP2*'ni obezitenin etyolojisinde rol oynayabileceğini akla getirmiştir (Oberkofler ve ark., 1998). Wang ve ark. -866 A/A genotipli olguların -866 G/G genotiplilere nazaran yağ dokularında azalan mRNA düzeylerine sahip olduğu bulgusuyla -866G/A'nın *UCP2* ekspresyonu üzerinde fonksiyonel etkisi olduğu ilişkisini göstermiştir. (Wang ve ark., 2004) Bu transkripsiyon düzeyindeki daha düşük ekspresyon *UCP2*'nin daha az sentezi, azalan enerji harcaması ve dolayısıyla da artan vücut yağı birikimi ile sonuçlanabilir. Çevresel ve genetik faktörler de *UCP2* geninin düzenlenmesinde işin içine karışabilir. Saleh ve ark'a göre *UCP2* ekspresyonu doğumdan sonra artar ve daha sonra ise azalmaktadır.(Saleh ve ark., 2006)

Japon popülasyonunda ise *UCP2* -866G/A polimorfizmi obezite ile ilişkili bulunmamakla birlikte; hipertansiyonla anlamlı bir şekilde ilişkili bulunması ayrıca bu polimorfizmin obezite ile ilişkili fenotipleri popülasyona özgül biçimde etkileyebileceğini göstermektedir. (Ji ve ark., 2004)

Yakın zamanlarda Hindistanda yapılan bir çalışmada; bizim bulguların tersine obez olgularda AA genotipi ve A aleli frekansı ile birlikte ortalama bel/kalça oranı (BKO) (WHR) değerleri daha yüksek bulunmuştur (Srivastava ve ark., 2010).

İran popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada *UCP2* -866G/A polimorfizmi artan HDL-C düzeyleri ile ilişkili bulunmakla birlikte; AA genotipli bireylerde BKİ değerlerini GG genotipli bireylerden daha düşük bulmuştur (Haidari ve ark., 2010) Bu çalışmada da; BKİ değerleri özellikle AA genotipli bireylerde daha düşük bulundu. Dolayısıyla; bu bulgular Haidari ve ark. larının bulgularını destekler görünmektedir. Mevcut çalışmada ayrıca hem obez hem kontrol grubunda diğer parametrelerde de (bel, kalça çevresi ve yağ yüzdesi) düşüş tesbit edilmesi yukardaki bulguyu desteklemektedir.

Bu bulgular farklı popülasyonlarda farklı yönlerde olsa da *UCP2* geni -866 AA genotipi ve A aleli ile obezite arasında ilişkili olabileceğini teklif etmektedir. Bu bulgular önceden rapor edilen verilerle birlikte obezite ile ilişkili fenotipler üzerinde katkısı olabileceğini ima etmektedir.

Bizim çalışmamızda ise *UCP2* -866 G/A polimorfizmi ile obezite ve obezite-ilişkili fenotipler arasında bir istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu yüzden mevcut çalışma ilgili genin obezitedeki rolünü destekler mahiyette değildir. Bununla birlikte, gözlemlenen bazı fenotipik bulgular, mesela düşük BKİ değerleri gibi, ilgili gen varyantının bazı obezite-ilişkili fenotipler üzerinde etkisi olabileceğini ima etmektedir. Ancak bunun da; ülkemizin diğer popülasyonlarında ve daha çok örnek sayılı yapılacak ileri çalışmalarla teyit edilmeğe ihtiyacı vardır.

6.4. *MC4R* -2745C/T Polimorfizmi

Merkezi sinir sistemi (MSS) melanokortin sistemi leptinin merkezi etkilerinde aracı olarak görev yaptığı düşünülmektedir. MSS melanokortin sisteminin azalan aktivitesi hem kemiricilerde ve hem de insnalarda azalan lokomotor aktivite ve obeziteyi iletir. MSS *MC4R*'un aktivasyonu otonomik akış ve metabolizma üzerinde direkt etkilere sahiptir. Proopiomelanokortin α -melanosit-uyarıcı (stimülatör) hormonun (α -MSH) öncüsüdür. α -MSH ve agouti-ilişkili (related)

protein (AgRP), beyin melanokortin reseptörlerinin ayrı ayrı agonist ve antagonistidir (Adage ve ark., 2001, Xiang ve ark., 2006).

MC4R geninin ekspresyonu özellikle hipotalamus ve omurilikte yüksektir ki orada besin alımı ve enerji bakiyesini düzenler. Hipotalamusta melanokortin sinyal mekanizmasının kesilmesi farelerde azalan fiziksel aktivite ve obeziteye yol açabilir. Her ne kadar diğer bir çalışmadaki gözlemlerle teyit edilmemiş olsa da (Butler ve ark., 2001), bazı araştırmacılar erkek non-obez *MC4R* nakavt farelerin yabanıl tip kontrollere nazaran fiziksel olarak daha az aktif olduklarını rapor etmişlerdir (Ste Marie ve ark., 2000). Aynı zamanda bir *MC4R* antogonistinin uygulanması spontan lokomotor aktiviteyi azlattığı da başka bir çalışmada gösterilmiştir (Adage ve ark., 2001)

MC4R genindeki birçok mutasyon tam veya kısmi *MC4R* işlev kaybı ile sonuçlanır. Melanokortin-4 reseptör eksikliği obezitenin en yaygın genetik nedenidir (Stutzmann ve ark., 2008). Özellikle *MC4R* mutasyonları taşıyıcıları BKİ ve eğitim statüsü ile tipik negatif bir ilişki göstermemesi ilginçtir (Stutzmann ve ark., 2008). Heterozigot veya homozigot *MC4R* mutasyonlu Asya'lılar (hiçbir heterozigot mutasyonlu beyazlar değil) daha düşük metabolik orana doğru bir eğilim gösterirler (Farooqi ve ark., 2000). *MC4R*'un uyarılmasının fiziksel aktivite/ enerji harcamasını artırdığı ve kilo kaybına yol açtığı da ayrıca gösterilmiştir (Marks ve ark., 2001).

MC4R geninin C-2745T polimorfizmi daha çok fiziksel aktivite Quebec Aile Çalışması çerçevesinde, *MC4R* geninin C-2745T polimorfizminin T/T varyantı düşük düzey orta dereceli/yüksek fiziksel aktivite ve sedenter yaşam biçimi (geçen yıl sırasında 1 saat/hafta'dan daha az fiziksel aktivite) ile korele bulunmuştur. Sürpriz bir şekilde, T aleli bakımından homozigot olanların çocukları fiziksel olarak daha az aktif ve daha düşük BKİ değerlerine sahip bulunmuştur. Ebeveynlerde, homozigotlarda böyle bir ilişki bulunamamış ve onların diğer genotiplerden hafifçe daha ağır oldukları tesbit edilmiştir. İlgili çalışmadaki yazarlar T/T varyantın etkisinin daha sonraki hayatta kilo almaya neden olabileceği hipotezini ileri sürmüşlerdir. Onlar aynı zamanda en az fiziksel olarak aktif olanların *MC4R* C-

2745T bakımından T/T homozigot ve aynı anda CART-A1475G varyantı bakımından da A/A homozigot olanlar olduğunu gözlemlemişlerdir, halbuki bu kişiler CART-A1475G varyantı bakımından G-aleli taşıdıklarında bu kişiler en aktif olanlar olarak ortaya çıkmışlardı (Loos ve ark., 2005).

Yakın zamandaki başka bir çalışmada (Jozkow ve ark., 2011) ise *MC4R* C-2745T polimorfizmi ile fiziksel aktivite düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilememiştir. Önceki Loos ve ark. ların bulgularının aksine bu çalışmada T/T homozigotlar C/C veya C/T varyantlarına göre daha aktif görünmüşlerdir. Bununla beraber, hafif veya orta düzeyli fiziksel aktivite ile karakterize alt gruplarda T/T genotip taşıyanlar diğerlerinden daha az fiziksel egzersiz yaptıkları bahsetmeğe değerdir ki T/T homozigotlar aynı zamanda hafifçe daha fazla oturmada zaman harcıyorlardı. İlgili çalışma (Jozkow ve ark., 2011) ile Loos ve ark. tarafından yapılan çalışma arasındaki farklılıkların kaynağı Jozkow ve ark.'larının çalışmasındaki kohortta düşük BKİ'li, yüksek sayıda hayli aktif bireylerin olması, örneklerdeki ortalama yaş farklılıkları ve fiziksel aktiviteyi belirlemede kullanılan farklı metotlardır.

Jozkow ve ark.'larının çalışmasındaki erkeklerin yarısı yüksek düzey fiziksel aktivite gösterirken, aksine Loos ve ark. larının çalışmasında orta derece ile şiddetli fiziksel aktivite skoru hem erkek ebeveynlerde ve hem de erkek çocuklarda (ayrı ayrı, 238 ve 461; 233 ve 471) fiziksel inaktivite skoru üzerinde baskın olduğu belirlenmiştir. Loos ve ark.'larının çalışmasındaki T/T homozigotlar daha yüksek inaktivite skorlarına ve daha düşük BKİ'ne sahip oldukları gösterilmiştir. Jozkow ve ark.'larının çalışmasında ise T/T genotipli bireylerin daha yüksek düzey fiziksel aktiviteye ve daha büyük BKİ'ye sahip oldukları belirlenmiştir .

Bu her iki çalışmada, *MC4R* C-2745T polimorfizmi ile BKİ arasında bir ilişki yoktu. Jozkow ve ark.'larının çalışmasında örneklerin ortalama BKİ değerleri 27 ± 4 idi, halbuki Loos ve ark.'larının çalışmasında ise bu değer erkek ebeveynlerde $28,6 \pm 6,2$ ve erkek çocuklarda ise $25,7 \pm 6,3$ idi. Obez örnekleri ($BKİ \geq 30$) analiz dışı bırakmak sonuçları değiştirmemiştir ve fiziksel aktivite (log METs-min/week)

ile C-2745T polimorfizmi arasındaki ilişki zayıf kalmıştır ($P = 0,077$). Fiziksel aktivite düzeyleri ile C-2745T polimorfizmi arasındaki etkileşim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P = 0,097$). C/C, C/T, ve T/T varyantlarına ait BKİ değerleri ayrı ayrı, $26,71 \pm 0,25$, $27,50 \pm 0,35$, ve $29,56 \pm 0,71$ idi ($P < 0,001$). Loos ve ark.'nın çalışmasındaki örneklerin ortalama yaşı erkek ebeveynlerde $53,7 \pm 7,2$ ve erkek çocuklarda $27,8 \pm 8,2$ iken, İlgili değerler (Jozkow ve ark., 2011) çalışmasındaki örneklerin ortalama yaşı 47 ± 12 idi. Başka bir fark da Loos ve ark.'larının çalışmasında 3-günlük fiziksel aktivite günlüğü kullanılırken, Jozkow ve ark.'nın çalışmasında ise son 7 gün kullanılması idi. Farklı fiziksel aktivite ölçümlerinin belirgin bir biçimde farklı sonuçlar ortaya çıkarması doğaldır (mesela Avrupa Birliği ülkeleri arasında olduğu gibi) (Rutten ve ark., 2003).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bir çalışmada morbid obez bir bireyde (Mergen ve ark., 2001), diğer bir çalışmada ise Ser58Cys polimorfizmi müstesna olmak üzere diğer *MC4R* geni kod bölgesi polimorfizmleri (Val50Met, Val103Ile ve Asn274Ser) ile obezite arasında bir ilişki saptanmıştır (Yurtcu ve ark., 2009). Çalışmamızda ise *MC4R* geni promotor bölgesindeki -2745C/T polimorfizmi ile obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışma; ülkemiz popülasyonunda *MC4R* geni -2745C/T polimorfizminin obezite gelişimindeki rolünü araştıran ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Nitekim ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda *MC4R* geni Val103Ile ve diğer kod bölgesi varyantlarının obeziteye etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarımız bu nedenle söz konusu çalışma ile uyum göstermemiş olabilir. Gelecekte; ülkemizde daha geniş popülasyon serileri ve daha fazla obezite aday genleri bir arada değerlendirilerek obezite gelişiminin moleküler temeli aydınlatılabilir.

7. SONUÇ

Çalışmamız 88 obez olgu ve 80 kontrol birey olmak üzere toplam 168 kişide uygulanmıştır. Çalışılan polimorfizmler (*BDNF* geni Val66Met polimorfizmi-rs6265 -, *NPY2R* Ile195T/C-rs1047214 -, *UCP2* -866G/A -rs659366- ve *MC4R* -2745C/T polimorfizmi -rs7242169-) ile obezite ve obezite fenotipleri arasındaki ilişkiyi araştıran ülkemizdeki ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Bu çalışma ile çalışılan dört gen polimorfizminin toplumumuzdaki alel frekansları belirlenmiş olup, takiben de genotip dağılımları ve alel frekansları bakımından obez olgular ile kontrol grupları arasında bir fark olup olmadığına ve bu genotiplerle obezite ve obezite fenotipleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Bu bağlamda, ilgili dört gen polimorfizminin genotip dağılımları ve alel frekansları bakımından obez olgular ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. Bu yüzden, bu çalışma ilgili gen polimorfizmleri ile obezite arasında en azından çalışılan ülkemiz popülasyonunda bir ilişki olduğunu desteklememektedir.

Bununla birlikte, bu çalışma ile bazı ipuçları elde edildiği de söylenebilir. Kısaca, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı ve yüzdellik yağ gibi obezite ilişkili fenotipler ile obezite arasında literatürdekine benzer sonuçlar bulunmuştur. Yani, *NPY2R* Ile195 C/T ve *UCP2* -866G/A varyantlarının nadir alelleri taşıyan bireylerde (ayrı ayrı T ve A) ortalama BKİ değerleri ve çalışılan diğer antropometrik parametreler (bel, kalça çevreleri ve yağ yüzdesi) daha düşük bulunmuştur. *MC4R* C-2745T varyantında ise obez olgularda nadir alel taşıyan bireylerde anılan parametreler daha düşük bulunurken, obez olmayan kontrol grubundaki bireylerde ise daha yüksek bulunmuştur. *BDNF* Val66met varyantı bakımından ise sadece bir parametre dışında (obez olgularda yağ yüzdesi ve kontrol bireylerde ise bel çevresi) *MC4R* varyantınıninkine benzer bir durum belirlenmiştir.

Sonuç olarak, çalışılan dört gen polimorfizmine ait genotip dağılımları, alel frekansları ve obezite ilişkili fenotipler bakımından obez ve kontrol gruplarında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadığından dolayı, bu bulgular çalışılan gen polimorfizmlerinin en azından çalışılan ülkemiz populasyonunda obezite gelişiminde rolü olabileceğini destekler gözükmemektedir. Bununla birlikte, elde edilen bazı ipuçlarından hareketle bu genlerin ülkemiz populasyonunda obezitedeki rolü olup olmadığını netleştirmek için başka populasyonlarda yapılacak daha fazla örnek sayılı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

İlgili genetik çalışmalarla bu ilişkilerin doğrulanması önemlidir. Bu TNP'ler ve başka aday genler ve polimorfizmlerinin yapılacak daha fazla örnek sayılı ileri çalışmalar ile ülkemiz populasyonundaki yatkınlık yapıcı aday genleri saptamada yardımcı olacaktır. Ayrıca; ülkemiz populasyonunda obezitede rol oynayan genetik faktörleri aydınlatmada ve buna yönelik tanı ve tedavi teknikleri geliştirmede katkısı olacaktır.

8. ÖZET

AMAÇ: Obezite çoğu sanayileşmiş ülkelerdeki artan prevalansı sonucu önemli bir halk sağlığı problemlerinden biridir. Obezite Tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, ve arteroskleroz gibi birçok hastalık için bir risk faktörüdür. Obezite oluşumunda genetik faktörler ve çevresel etkilerin birlikte rol oynayabildiği multifaktöriyel hastalıklar grubunda kabul edilmektedir. Obeziteye yatkınlık yapan polimorfizmlerin belirlenmesi yol açtığı diğer hastalıkların önlenmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada *MC4R*, *BDNF*, *UCP2* ve *NPY2R* geni polimorfizmleri ile obezite ve obezite-ilişkili klinik fenotipler arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL METOD: Çalışmaya BKİ 30 ve üzeri olan 88 hasta ve 80 sağlıklı kontrol birey alındı. Klinik değerlendirilmesi yapılan katılımcılara, vücut kompozisyon analizi yapıldı. *MC4R*, *BDNF*, *UCP2* ve *NPY2R* geni polimorfizmlerine ilişkin genotipleme çalışması PCR-RFLP tekniği kullanılarak yapıldı. Elde edilen ilgili polimorfizmlere ait genotipler ve alel frekansları sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: Dört gen varyantı (*BDNF* Val66met, *NPY2R* Ile195T/C, *UCP2*-866G/A, *MC4R* -2745C/T) ile antropometrik ölçümler arasında ilişki olup olmadığı istatistiksel olarak analiz edilerek olgu ve kontroller arasında fark olup olmadığına bakıldı. Sonuç olarak, obez olgular ile kontroller arasında bu dört gene ilişkin polimorfizmlerin genotip dağılımları ile alel frekansları bakımından bir fark gözlemlenmedi. Ayrıca bu iki grupta antropometrik değerler açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Ancak bazı değerler istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen iki grup arasında farklı bulundu.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Çalışılan polimorfizmlere ait (*BDNF* Val66met, *NPY2R* Ile195T/C, *UCP2* -866G/A, *MC4R* -2745C/T) genotip ve aleller ile obezite ve

obezite-ilişkili fenotipler arasında obez ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu yüzden bu bulgular çalışılan polimorfizmlerin obezite gelişiminde rolünü desteklememektedir. Bununla beraber, ilgili polimorfizmlerin obezite gelişimindeki katkısını netleştirmek için daha geniş populasyon serilerinde bir çok aday gen ve polimorfizmlerin **birlikte** değerlendirildiği yeni çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Obezite Genetiği, *BDNF* geni Val66Met polimorfizmi, *NPY2R* Ile195T/C, *UCP2* -866G/A ve *MC4R* –G2745A polimorfizmi

SUMMARY

AIMS: Obesity is a major public health issue in both but mostly in industrialized and developing countries with its increasing prevalence. Obesity is also a risk factor for many disorders such as Type 2 Diabetes, dyslipidemia, hypertension, and atherosclerosis. Obesity is considered to be inherited as a multifactorial inheritance mode in which both genetic factors and environmental factors play a role in its development. Determining the gene variants that predisposes to obesity is very important to prevent other diseases it causes. In this study, it was aimed to investigate the association/s between *MC4R*, *BDNF* Val66Met, *UCP2*-866G/A and *NPY2R* Ile195T/C gene variants and obesity as well as obesity-related clinical phenotypes.

MATERIALS AND METHODS: A total of 88 obese cases and 80 non-obese healthy controls were included in this study. Following the clinical evaluation the subjects were subjected to body composition analyses. The genotypes for the *MC4R*, *BDNF*, *UCP2* vs *NPY2R* variants were obtained using PCR-RFLP technique. Then These genotypic and allele frequencies as well as anthropometric measurements were analyzed statistically using SPSS program.

RESULTS: To determine any association/s between the four gene variants (*BDNF* Val66met, *NPY2R* Ile195T/C, *UCP2* -866G/A, *MC4R* -2745C/T) and anthropometric measurements, statistical analyses were carried out. As a result, no differences were found between the genotype and allele frequencies for these gene variants studied in obese cases versus nonobese controls as well as in terms of anthropometric measurements. However, some anthropometric measurements were found higher/lower in certain groups having certain genotypes or alleles though they did not reach statistical significance.

DISCUSSION AND CONCLUSION: No statistically significant differences were found between obese cases versus non-obese control subjects in terms of genotype and allele frequencies as well as obesity-related phenotypes of gene variants studied

(*BDNF* Val66met, *NPY2R* Ile195T/C, *UCP2* -866G/A, *MC4R* -2745C/T). So, this study does not support the predisposing roles of these gene variants in the development of obesity. However, to confirm that these gene variants contributes to obesity and obesity-related phenotypes, further studies with both higher population sizes and many candidate genes are needed to be investigated simultaneously.

Key Words: Obesity, Genetics of Human Obesity, *BDNF* Val66Met polymorphism, *NPY2R* Ile195T/C polymorphism, *UCP2* -866G/A polymorphism, ve *MC4R* -G2745A polymorphism

KAYNAKLAR

- ABRAHAMSEN, B., HANSEN, T.B., HOGSBERG, I.M., PEDERSEN, F.B., BECK-NIELSEN, H. (1996). Impact of Hemodialysis on Dual X-Ray Absorptiometry, Bioelectrical Impedance Measurements, and Anthropometry. *Am J Clin Nutr*, **63(1)**: 80-86.
- ADAGE T., SCHEURINK A.J., DE BOER S.F. et al. (2001). Hypothalamic, metabolic, and behavioral responses to pharmacological inhibition of CNS melanocortin signaling in rats. *J. Neurosci*, **21(10)**: 3639–3645.
- AKKERMANN K., HIO K., VILLA I. et al. (2011). Food restriction leads to binge eating dependent upon the effect of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. *Psychiatry Res*, **185**: 39-43.
- ALBERTI K.G., ZIMMET P.Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, **15**: 539-553.
- ALEMZADEH R., LIFSHITZ F. (2003). Childhood obesity In: Pediatric Endocrinology. LIFSHITZ F.(ed). 4th Ed. Marcel Dekker, New York: 823–858.
- ALIKAŞIFOĞLU A., YORDAN N. (2000). Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatr Dergisi*, **21**: 475–481.
- American College of Sports Medicine (ACSM). (2009). ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, USA: 19-54, 58-62.
- AMOR D.J. (2002). Morbid obesity and hyperphagia in the WAGR syndrome. *Clin Dysmorphol*, **11**: 73-74.
- ARGYROPOULOS G., HARPER M.E. (2002). Uncoupling proteins and thermoregulation. *J Appl Physiol*, **92**: 2187–2198.
- ARSENIJEVIC D, ONUMA H, PECQUEUR C, RAIMBAULT S, MANNING BS, MIROUX B, COUPLAN E, ALVES-GUERRA MC, GOUBERN M, SURWIT R, BOUILLAUD F, RICHARD D, COLLINS S, RICQUIER D (2000). Disruption of the uncoupling protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production. *Nat Genet*, **26(4)**: 435-439.
- BARSH G.S., FAROOQI I.S., O'RAHILLY S. (2000). Genetics of body-weight regulation. *Nature*, **404**: 644–651.
- BARTKOWSKA K., TURLEJSKI K., DJAVADIAN R.L. (2010). Neurotrophins and their receptors in early development of the mammalian nervous system. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, **70**: 454-467.
- BAUGHUM A.E., CHAMBERLIN L.A., DEEKS C.M. (2000). Maternal perceptions of overweight preschool children. *Pediatr*, **106**: 1380- 1386.
- BAUMGARTNER R.N., CHUMLEA W.C., ROCHE A.F. (1990). Impedance for body composition. User's Guide for Bodystat 1500. Body composition analysis. Bodystat Ltd. *Exerc Sport Sci Rev*, **18**: 193-224.

- BAYSAL A. (1999). Beden ağırlığının denetimi. Diyet El Kitabı. (Ed: Baysal A., Aksoy M., Bozkurt N., Merdöl T.K., Pekcan G., Keçecioğlu S., Besler T., Mercanlıgil S.M.). 3. Ed. Hatiboğlu Yayınları: 166, Yükseköğretim Dizisi: 36, Şahin Matbaası, Ankara: 39-60.
- BECKERS S., PEETERS A., ZEGERS D., MERTENS I., VAN GAAL L., VAN HUL W. (2008). Association of the BDNF Val66Met variation with obesity in women. *Mol Genet Metab*, **95(1-2)**: 110-2.
- BECKERS S., ZEGERS D., FREITAS F., PEETERS A.V., VERHULST S.L., MASSA G., et al. (2010). Identification and functional characterization of novel mutations in the melanocortin-4 receptor. *Obes Facts*, **3**: 304-311.
- BELL C.G., WALLEY A.J., FROGUEL P. (2005). The genetics of human obesity. *Nat. Rev. Genet*, **6**: 221-234.
- BERNER L.A., AVENA N.M., HOEBEL B.G. (2008). Bingeing, self-restriction, and increased body weight in rats with limited access to a sweet-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*, **16**: 1998-2002.
- BIRCH L.L., FISHER J.O. (1998). Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics*, **101**: 539-549.
- BOURET S.G. (2010). Role of early hormonal and nutritional experiences in shaping feeding behavior and hypothalamic development. *J Nutr*, **140**: 653-657.
- BURNS B., SCHMIDT K., WILLIAMS S.R., et al. (2010). Ral1 haploinsufficiency causes reduced Bdnf expression resulting in hyperphagia, obesity and altered fat distribution in mice and humans with no evidence of metabolic syndrome. *Hum Mol Genet*, **19**: 4026-4042.
- BUS B.A., MOLENDIJK M.L., PENNINX B.J., et al. (2011). Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*, **36**: 228-239.
- BUTLER A.A., MARKS D.L., FAN W., et al. (2001). Melanocortin-4 receptor is required for acute homeostatic responses to increased dietary fat. *Nat. Neurosci*, **4(6)**: 605-611.
- CAMPBELL C., LYON H., PURCELL S., et al. (2004). Genetic variation upstream of NPY2R is associated with obesity in men. The American Society of Human Genetics 54th Annual Meeting, Toronto, Canada: Abstract no. 2251 (Abstract)
- CAMPBELL C.D., LYON H.N., NEMESH J., DRAKE J.A., TUOMI T., GAUDET D., ZHU X., COOPER R.S., ARDLIE K.G., GROOP L.C., HIRSCHHORN J.N. (2007). Association studies of BMI and type 2 diabetes in the neuropeptide Y pathway: a possible role for NPY2R as a candidate gene for type 2 diabetes in men. *Diabetes*, **56(5)**: 1460-7.
- CAMPBELL I.C., MILL J., UHER R., et al. (2011). Eating disorders, gene-environment interactions and epigenetics. *Neurosci Biobehav Rev*, **35**: 784-793.
- CAVADAS C., SILVA A.P., MOSIMANN F., COTRIM M.D., RIBEIRO C.A., BRUNNER H.R. et al. (2001). NPY regulates catecholamine secretion from human adrenal chromaffin cells. *J Clin Endocrinol Metab*, **86**: 5956-5963.
- CDC, Prevalence of self-reported physically active adults, United States, 2007. (2008). MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep. 57(48): 1297-1300.
- CHAN B.C., SALEH M.C., KOSHKIN V. (2004). Uncoupling protein 2 and islet function. *Diabetes*, **53**: 136-142.

- CHAO M.V., RAJAGOPAL R., LEE F.S. (2006). Neurotrophin signaling in health and disease. *Clin Sci (Lond)*, **110**: 167-173.
- CHEN Z.Y., PATEL P.D., SANT G., MENG C.X., TENG K.K., HEMPSTEAD B.L., LEE F.S. (2004). Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*, **24(18)**: 4401-4411.
- CINAZ P, BIDECI A. (2003). Obezite. GÜNÖZ H, ÖCAL G, YORDAM N, KURTOĞLU S. (Ed.). *Pediatric Endocrinology. Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları*, 487-505.
- CINAZ P. (2004). Obezitenin önlenmesi ve obez çocuğun izleminde birinci basamak hekimin rolü. 48. Milli Pediatr Kongresi özet kitabı, Samsun, 130-135.
- CINAZ P., BIDECI A., GÜNÖZ H., ÖCAL G., YORDAM N., KURTOĞLU S. (Ed.). (2003). *Pediatric Endocrinology, 1. Basım, Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları 1.* 487-505.
- CLAUSTRES M. (2004). Frequency and Nature of mutations, and the methods to detect them, 4th HUGO Mutation Detection Training Course, Course Booklet. Newcastle, UK: 6-21.
- COHEN L.R., GREENFIELD S.F., GORDON S., et al. (2010). Survey of eating disorder symptoms among women in treatment for substance abuse. *Am J Addict*, **19**: 245-251.
- COLLINS F.S., GUYER M.S., CHAKRAVARTI A. (1997). Variation on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science*, **278**: 1581-1581.
- CORDEIRA J.W., FRANK L., SENA-ESTEVEZ M., et al. (2010). Brain-derived neurotrophic factor regulates hedonic feeding by acting on the mesolimbic dopamine system. *J Neurosci*, **30**: 2533-2541.
- ÇAĞLAYAN M. (2008). Vücut Kitle İndeksi ve Bel/Kalça Oranına Göre Sağlıklı Obez ve Non-Obezlerde İnflamatuar Durumun Prokalsitonin ve Neopterinle Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Biyokimya Anabilim Dalı, Abant İzzet Baysal Üniv. İzzet Baysal Tıp Fak.
- ÇATALYÜREK H., OTO Ö., ÖRER A., HAZAN E., AÇIKEL Ü. (1999). Farklı Hasta Gruplarında Vücut Kitle İndekslerinin Karşılaştırılması. *Gkd Dergisi*, **7**: 71-74.
- ÇAYIR A. (2009). Beslenme ve Diyet Kliniğine Başvuranlarda Obezite Sıklığı ve Etkili Faktörlerin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- ÇÖL, M. (1998). Halk Sağlığı Yönünden Obezite. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, **3(51)**: 173-176.
- D'ADAMO M., PEREGO L., CARDELLINI M., et al. (2004). The -866A/A genotype in the promoter of the human uncoupling protein 2 gene is associated with insulin resistance and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes*, **53**: 1905-1910.
- DALGAARD L.T., ANDERSEN G., LARSEN L.H., et al. (2003). Mutational analysis of the UCP2 core promoter and relationships of variants with obesity. *Obes Res*, **11**: 1420-1427.
- DALGAARD L.T., PEDERSEN O. (2001). Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and type II diabetes. *Diabetologia*, **44**: 946-965.
- DALLE G.R. (2011). Eating disorders: progress and challenges. *Eur J Intern Med*, **22**: 153-160.

- DE SOUZA CT, ARAUJO EP, STOPPIGLIA LF, PAULI JR, ROPELLE E, ROCCO SA, MARIN RM, FRANCHINI KG, CARVALHEIRA JB, SAAD MJ, BOSCHERO AC, (2007). Carnelro dIet-Induced dIabetes mellItus by effects on both Insulln secretIon and actIon. *FASEB J*, **21(4)**:1153-1163.
- DE SOUZA CT, BAFFY G, PERRET P, KRAUSS S, PERONI O, GRUJIC D, HAGEN T, VIDAL-PUIG AJ, BOSS O, KIM YB, ZHENG XX, WHEELER MB, SHULMAN GI, CHAN CB, LOWELL BB (2001). UncouplIng proteIn-2 negatIvely regulates Insulln secretIon and Is a major lInk between obesItY, beta cell dysfunctIon, and type 2 dIabetes. *Cell*, **105(6)**:745-755.
- DESPRE'S J.P. (1994). DyslIpIdemIa and obesItY. *BaIllIere's ClIn EndocrInol Metab.*, **8(3)**: 629-660.
- DHAMRAIT SS, STEPHENS JW, COOPER JA, ACHARYA J, MANI AR, MOORE K, MILLER GJ, HUMPHRIES SE, HUREL SJ, MONTGOMERY HE (2004). CardIovascular rIsk In healthy men and markers of oxIdatIve stress In dIabetIc men are assocIated wIth common varIatIon In the gene for uncouplIng proteIn 2. *Eur Heart J*, **25(6)**:468-475.
- DUMONT Y., FOURNIER A., ST-PIERRE S., QUIRION R. (1993). ComparatIve characterIzatIon and autoradIographIc dIstrIbutIon of neuropeptIde Y receptor subtypes In the rat braIn. *J Neurosci*, **13**: 73-86.
- DURUKAN P. (2001). FzIkseI AktIvIte ve PsIkososal FaktörlerIn ObesIte ÜzerIne EtkIsInIn DeğerlendIrIlmesI, Uzmanlık TezI, Ankara: 112.
- EDELMAN E.A., GIRIRAJAN S., FINUCANE B., et al. (2007). Gender, genotype, and phenotype dIfferences In SmIth-MagenIs syndrome: a meta-analysIs of 105 cases. *ClIn Genet*, **71**: 540-550.
- EGAN M.F., KOJIMA M., CALLICOTT J.H., GOLDBERG T.E., KOLACHANA B.S., BERTOLINO A., ZAITSEV E., GOLD B., GOLDMAN D., DEAN M., LU B. AND WEINBERGER D.R. (2003). The BDNF val66met polymorphIsm affects actIvItY-dependent secretIon of BDNF and human memory and hIppocampal functIon. *Cell*, **112**: 257-269.
- ERGÜN A., ERTEN S.F. (2004). ÖğrencIlerde Vücut Kİtle İndeksI ve Bel ÇevresI DeğerlerInIn İncelenmesI. *Ankara ÜnİversİtesI Tıp FakültesI Mecmuası*, **2(57)**: 57-61.
- ERIKSSON J, LINDSTRÖM J, VALLE T, AUNOLA S, HÄMÄLÄINEN H, ILANNE- PARIKKA P, KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI S, LAAKSO M, LAUHKONEN M, LEHTO P, LEHTONEN A, LOUHERANTA A, MANNELIN M, MARTIKKALA V, RASTAS M, SUNDVALL J, TURPEINEN A, VILJANEN T, UUSITUPA M, TUOMILEHTO J (1999). PreventIon of Type II dIabetes In subjects wIth Impaired glucose tolerance: the DIabetes PreventIon Study (DPS) In FInland. Study desİgn and 1-year InterIm report on the feasİbİlItY of the lİfestyle InterventIon programme. *DIabetologia*, **42(7)**:793-801.
- ERNFORS P., IBANEZ C.F., EBENDAL T., et al. (1990). Molecular clonIng and neurotrophIc actIvİtİes of a proteIn wIth structural sİmİlarİtİes to nevre growth factor: developmental and topographİcal expressIon In the braIn. *Proc Natl Acad Sci USA*, **87**: 5454-5458.
- ERSOY R., ÇAKIR B. (2007). Obesİte. *Turkİsh Medİcal Journal DergİsI*, **1**: 107-116.
- ESTERBAUER H., SCHNEITLER C., OBERKOFER H., et al. (2001). A common polymorphIsm In the promoter of UCP2 Is assocIated wIth decreased rIsk of obesItY In mİddle-aged humans. *Nat Genet*, **28**: 178-183.
- FAROOQI I.S., YEO G.S., KEOGH J.M., et al. (2000). Domİnant and recessİve İnherİtance of morbİd obesItY assocIated wIth melanocortIn 4 receptor defİcİency. *J. ClIn. Investİg*, **106(2)**: 271-279.

- FAROOQI I.S. (2006). The severely obese patient—a genetic workup. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, **2(3)**: 172–177.
- FAROOQI I.S., KEOGH J.M., YEO G.S., et al. (2003). Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*, **348**: 1085–1095.
- FAROOQI I.S., O'RAHILLY S. (2004). Monogenic human obesity syndromes. *Recent Prog Horm Res*, **59**: 409–24.
- FLEURY C., NEVEROVA M., COLLINS S., et al. (1997). Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet*, **15**: 269–272.
- FLIER S., FOLDER D.W. (1998). Eating Disorders: Obesity, Anorexia Nervosa, and Bulimia Nervosa In: WILSON J.D., FOSTER D.W., KRONENBERG H.M., LARSEN P.R. (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 9th edition. W.B. Saunders Company: 1061–1095.
- FRIEDEL S., HORRO F.F., WERMTER A.K., GELLER F., DEMPFLER A., REICHWALD K., SMIDT J., BRÖNNER G., KONRAD K., HERPERTZ-DAHLMANN B., WARNKE A., HEMMINGER U., LINDER M., KIEFL H., GOLDSCHMIDT H.P., SIEGFRIED W., REMSCHMIDT H., HINNEY A., HEBEBRAND J. (2005). Mutation screen of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF): Identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, **132B(1)**: 96–99.
- FRIEDMAN J.M. (2000). Obesity in the new millennium. *Nature*, **404 (6778)** : 632–634.
- GANTZ I., MIWA H., KONDA Y., et al. (1993). Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor. *J Biol Chem*, **268**: 15174–15179.
- GEHLERT D.R., SHAW J.L., GACKENHEIMER S.L. (2003). Functional autoradiography of neuropeptide YY1 and Y2 receptor subtypes in rat brain using agonist stimulated [³⁵S]GTP gamma S binding. *J Chem Neuroanat*, **26**: 179–193.
- GELLER B., BADNER J.A., TILLMAN R., et al. (2004). Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry*, **161**: 1698–1700.
- GELLER F., REICHWALD K., DEMPFLER A., et al. (2004). Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am. J. Hum. Genet.*, **74(3)**: 572–581.
- GIBSON W.T., FAROOQI I.S., MOREAU M., DEPAOLI A.M., LAWRENCE E., O'RAHILLY S., TRUSSELL R.A. (2004). Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *J Clin EndocrinolMetab.*, **89(10)**: 4821–4826.
- GIMENO R.E., DEMBSKI M., GIMENO C.J. et al. (1997). Cloning and characterization of an uncoupling protein homolog: a potential molecular mediator of human thermogenesis. *Diabetes*, **46**: 900–906.
- GOTODA T., SCOTT J., AITMAN T.J. (1997). Molecular screening of the human melanocortin 4 receptor gene: Identification of a missense variant showing no association with obesity, plasma glucose or insulin. *Diabetologia*, **40**: 976–979.
- GRATACOS M., GONZALEZ J.R., MERCADER J.M., et al. (2007). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry*, **61**: 911e922.

- GRAY J., YEO G., HUNG C., KEOGH J., CLAYTON P., BANERJEE K., MCAULAY A., O'RAHILLY S. AND FAROOQI I.S. (2007). Functional characterization of human NTRK2 mutations Identified In patients with severe early-onset obesity. *Int. J. Obes. (Lond)*, **31**: 359–364.
- GRAY J., YEO G.S, COX J.J., MORTON J., ADLAM A.L., KEOGH J.M., YANOVSKI J.A., EL GHARBAWY A., HAN J.C., TUNG Y.C., HODGES J.R., RAYMOND F.L., O'RAHILLY S., FAROOQI I.S. Hyperphagia severe obesity Impaired cognitive function and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene, *Diabetes*, **55**: 3366–3371.
- GRUNDY S.M., BREWER H.B., CLEEMAN J.I., et al. (2004). Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*, **109**: 433-438.
- GUYTON A.C., HALL J.E. (2007). Textbook of Medical Physiology. 11th Ed. W.B. Saunders, Philadelphia.
- GÜLCAN E., ÖZKAN A. (2006). Obezite. *D.P.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, **10**: 185-194.
- GÜNGÖR N., ARSLANIAN S.A. (2002). Nutritional Disorders In: SPERLING M.A. (ed), *Pediatric Endocrinology 2nd ed*, Philadelphia: Saunders: 689–725.
- GÜNÖZ H, SAKA N, DARENDELİLER F, BUNDAK R (2003) “Büyüme, Gelişme ve Endokrin”. Talat Cantez (Ed.), *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, s.111- 114.
- GÜNÖZ H. (2002). Obezite. ED: NEYZİ O., ERTUĞRUL T. *Pediatric 1. Nobel Tıp Kitapevi*, 221-226.
- GÜNÖZ H. (2001). Çocuk ve Adölesanlarda Obezite. *Aktüel Tıp.*, **6**: 58- 62.
- HALL D., DHILLA A., CHARALAMBOUS A., et al. (2003). Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*, **73**: 370-376.
- HAN J.C., LIU Q.R., JONES M., et al. (2008). Brain-derived neurotrophic factor and obesity In the WAGR syndrome. *N Engl J Med*, **359**: 918-927.
- HANSON IM, SEAWRIGHT A, VAN HEYNINGEN V (1992). The human BDNF gene maps between FSHB and HVBS1 at the boundary of 11p13-p14. *Genomics*, **13**:1331–1333.
- HANSSON E.M., LENDAHL U., CHAPMAN G. (2004). Notch signaling In development and disease. *Semin Cancer Biol*, **14(5)**: 320-328.
- HANSSON, EM., LENDAHL, U., CHAPMAN, G. (2004). Notch signaling In development and disease. *Semin Cancer Biol*, **14(5)**:320-8.
- HASHIMOTO K., KOIZUMI H., NAKAZATO M., et al. (2005). Role of brain-derived neurotrophic factor In eating disorders: recent findings and Its pathophysiological implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **29**: 499-504.
- HEID I.M., VOLLMERT C., HINNEY A., DORING A., GELLER F., LOWEL H., WICHMANN H.E., ILLIG T., HEBEBRAND J., KRONENBERG F. (2005). Association of the 1031 *MC4R* allele with decreased body mass In 7937 participants of two population based surveys. *J Med Genet*, **42**: e21.

- HEYWARD V.H. (2006). Advanced Fitness Assessment and Exercise Prescription. 5th ed. Human Kinetics, USA: 78-79, 192-198.
- HILL J. O., PETERS J. C. (1998). Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*, **280**: 1371–1374.
- HIMES J.H., DIETZ W.H. (1994). Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. The Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services. *Am J Clin Nutr*, **59**: 307- 316.
- HINNEY A., BETTECKEN T., TARNOW P., et al. (2006). Prevalence, spectrum, and functional characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in a representative population-based sample and obese adults from Germany. *J Clin Endocrinol Metab*, **91(5)**: 1761–1769. doi:10.1210/jc.2005-2056.
- HOFER M., PAGLIUSI S.R., HOHN A., et al. (1990). Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J*, **9**: 2459-2464.
- HOOD M.Y., MOORE L.L., SUNDARAJAN-RAMAMURTI A. (2000). Parental eating attitudes and the development of obesity in children. The Framingham Children's Study. *International Journal of Obesity*, **24**: 1319- 1325.
- HUBERT H.B., FEINLEIB M., MCNAMARA P.M., CASTELLI W.P. (1983). Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, **67**: 968–977.
- HUNG C.C., PIRIE F., LUAN J., et al. (2004). Studies of the peptide YY and neuropeptide Y2 receptor genes in relation to human obesity and obesity-related traits. *Diabetes* 53:2461–2466
Hung CC, Pirie F, Luan J, Lank E, Motala A, Yeo GS, Keogh JM, Wareham NJ, O'Rahilly S, Farooqi IS. Studies of the peptide YY and neuropeptide Y2 receptor genes in relation to human obesity and obesity-related traits. *Diabetes*, **53(9)**: 2461-2466.
- HUNT S.C., HASSTEDT S.J., XIN Y., DALLEY B.K., MILASH B.A., YAKOBSON E., GRESS R.E., DAVIDSON L.E., ADAMS T.D. (2011). Polymorphisms in the NPY2R gene show significant associations with BMI that are additive to FTO, MC4R, and NPF2R1 gene effects. *Obesity (Silver Spring)*, **19(11)**: 2241-2247. doi: 10.1038/oby.2011.239. Epub 2011 Aug 4.
- J. HEIDARI, S. M. AKRAMI, R. HESHMAT, et al.(2010). Association Study of the -866G/A UCP2 Gene with Diabetes and Obesity in a Tehran Population. *Archives of Iranian Medicine*, Volume 13, Number 5: 384-390
- JACQUES D., TONG Y., SHEN S.H., QUIRION R. (1998). Discrete distribution of the neuropeptide Y Y5 receptor gene in the human brain: an in situ hybridization study. *Brain Res Mol Brain Res*, **61**: 100-107.
- JI Q., IKEGAMI H., FUJISAWA T. et al. (2004). A common polymorphism of uncoupling protein 2 gene is associated with hypertension. *J Hypertens*, **22**: 97–102.
- JONES K.R., REICHARDT L.F. (1990). Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family. *Proc Natl Acad Sci USA*, **87**: 8060-8064.
- JORGENSEN T., BORCH-JOHNSEN K., THOMSEN T.F., IBSEN H., GLUMER C., PISINGER C. (2003). A randomized non-pharmacological intervention study for prevention of ischaemic heart disease: baseline results Inter99 (1). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, **10**: 377–386.

- JÓZKÓW P., SŁOWIŃSKA-LISOWSKA M., LACZMAŃSKI L., JAKUBIEC D., MEĐRAŚ M. (2011). Melanocortin-4 receptor gene polymorphism and the level of physical activity in men (HALS Study). *Endocr*, **39**: 62–68. doi: 10.1007/s12020-010-9412-7.
- KAISAKI P.J., WOON P.Y., WALLIS R.H., et al. (1998). Localization of tub and uncoupling proteins (Ucp) 2 and 3 to a region of rat chromosome 1 linked to glucose intolerance and adiposity in the Goto-Kakizaki (GK) type 2 diabetic rat. *Mamm Genome*, **9**: 910–912.
- KARAKAŞ S., TASER F., YILDIZ Y., KÖSE H. (2005). Tıp Fakültesi Ve Spor Yüksekokulu Öğrencilerinde Biyoelektriksel İmpedans Analiz Yöntemi İle Vücut Kompozisyonlarının Karşılaştırılması. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, **6(3)**: 5-9.
- KASK A., HARRO J., VON HORSTEN S., REDROBE J.P., DUMONT Y., QUIRION R. (2002). The neurocircuitry and receptor subtypes mediating anxiolytic-like effects of neuro-peptide Y. *Neurosci Biobehav Rev*, **26**: 259-283.
- KAYA H., ÖZÇELİK O. (2005). Tıp Öğrencilerinde Bir Yılda Vücut Kompozisyonlarında Meydana Gelen Değişimlerin Belirlenmesi. *Fırat Tıp Dergisi*, **10(4)**: 164-168.
- KAYE W.H., BERRETTINI W., GWIRTSMAN H., GEORGE D.T. (1990). Altered cerebrospinal fluid neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*, **47**: 548-556.
- KERNIE S.G., LIEBL D.J., PARADA L.F. (2000). BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J.*, **19**: 1290–1300.
- KOIZUMI H., HASHIMOTO K., ITOH K., et al. (2004). Association between the brain-derived neurotrophic factor 196G/A polymorphism and eating disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, **127B**: 125-127.
- KOPELMAN P.G. (1994). Hormones and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.*, **8(3)**: 549-75.
- KOPELMAN P.G. (2000). Obesity as a medical problem. *Nature*, **404**: 635–643.
- KOSE S., GULEC M.Y., OZALMETE O.A., OZTURK M., GULEC H., SAYAR K. (2010). Plasma neuropeptide Y levels in medication naïve adolescents with major depressive disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, **20**: 132-138.
- KOVACS P., MA L., HANSON R.L., FRANKS P., STUMVOLL M., BOGARDUS C., BAIER L.J. (2005). Genetic variation in UCP2 (uncoupling protein-2) is associated with energy metabolism in Pima Indians. *Diabetologia*, **48(11)**: 2292-2295.
- KRABBE K.S., NIELSEN A.R., KROGH-MADSEN R., et al. (2007). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, **50**: 431-438.
- KREMPLER F., ESTERBAUER H., WEITGASSER R., EBENBICHLER C., PATSCH J.R., MILLER K., XIE M., LINNEMAYR V., OBERKOFER H., PATSCH W. (2002). A functional polymorphism in the promoter of UCP2 enhances obesity risk but reduces type 2 diabetes risk in obese middle-aged humans. *Diabetes*, **51(11)**: 3331-3335.
- KRUG I., PINHEIRO A.P., BULIK C., et al. (2009). Lifetime substance abuse, family history of alcohol abuse/dependence and novelty seeking in eating disorders: comparison study of eating disorder subgroups. *Psychiatry Clin Neurosci*, **63**: 82-87.
- KUCZMARSKI R.J., FLEGAL K.M. (2000). CDC growth charts: United States. *Adv Data.*, **8(314)**: 1-27.

- KULAGA Z., LITWIN M., TKACZYK M., PALCZEWSKA I., AJACZKOWSKA M., ZWOLIŃSKA D., et al. (2011). Polish 2010 growth references for school-aged children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 170(5): 599-609.
- KUO L.E., CZARNECKA M., KITLINSKA J.B., TILAN J.U., KVETNANSKY R., ZUKOWSKA Z. (2008). Chronic stress, combined with a high-fat/high-sugar diet, shifts sympathetic signaling toward neuropeptide Y and leads to obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, **1148**: 232-237.
- KUO L.E., KITLINSKA J.B., TILAN J.U., LI L., BAKER S.B., JOHNSON M.D., et al. (2007). Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat Med*, **13**: 803-811.
- KURDOĞLU G. (1989). Obezite. ED: NEYZI O., ERTUĞRUL T. *Pediatr 1*, Nobel Tıp Kitabevi: 378-382.
- LAVEBRATT C., ALPMAN A., PERSSON B., ARNER P., HOFFSTEDT J. (2006). Common neuropeptide Y2 receptor gene variant is protective against obesity among Swedish men. *Int J Obes(Lond)*, **30**: 453-459.
- LE FUR S., LE STUNFF C., BOUGNÈRES P. (2004). The common -866 G/A polymorphism in the promoter of uncoupling protein 2 is associated with increased carbohydrate and decreased lipid oxidation in juvenile obesity. *Diabetes*, **53**: 235-239.
- LEIBROCK J., LOTTSPEICH F., HOHN A., et al. (1989). Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature*, **341**: 149-152.
- LENNON P.A., SCOTT D.A., LONSDORF D., et al. (2006). WAGR(O) syndrome and congenital ptosis caused by an unbalanced t(11;15)(p13;p11.2)dn demonstrating a 7 megabase deletion by FISH. *Am J Med Genet A*, **140**: 1214-1218.
- LINDNER D., VAN DIECK J., MERTEN N., MORL K., GUNTHER R., HOFMANN H.J., BECK-SICKINGER A.G. (2008). GPC receptors and not ligands decide the binding mode in neuropeptide Y multireceptor/multiligand system. *Biochemistry*, **47**: 5905-5914.
- LISSAU I., OVERPECK M.D., RUAN W.J., DUE P., HOLSTEIN B.E., HEDIGER M.L. (2004). Body mass Index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*, **158**: 27-33.
- LOBSTEIN T., FRELUT M.L. (2003). Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev*, **4**: 195-200.
- LOMMATZSCH M., ZINGLER D., SCHUHBAECK K., et al. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*, **26**: 115-123.
- LOOS R.J., LINDGREN C.M., LI S., WHEELER E., ZHAO J.H., PROKOPENKO I., INOUE M., FREATHY R.M., ATTWOOD A.P., BECKMANN J.S., BERNDT S.I. (2008). Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.*, **40**(6): 768-75.
- LOOS R.J., RANKINEN T., TREMBLAY A., et al. (2005). Melanocortin-4 receptor gene and physical activity in the Quebec Family Study. *Int. J. Obes. (Lond.)*, **29**(4): 420-428.
- LU, B. (2003). BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem.*, **10**(2):86-98
- LYONS W.E., MAMOUNAS L.A., RICAURTE G.A., COPPOLA V., REID S.W., BORA S.H., WIHLER C., KOLIATSOS V.E., TESSAROLLO L. (1999). Brain-derived neurotrophic factor-

- deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**: 15239–15244.
- MA L., TATARANNI P.A., HANSON R.L., et al. (2005). Variations in peptide YY and Y2 receptor genes are associated with severe obesity in Pima Indian men. *Diabetes*, **54**: 1598–1602.
- MAFFEIS C. (2000). Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr*, **159**: 35–44.
- MAISONPIERRE, PC., LE, BEAU MM., ESPINOSA, R 3RD., IP, NY., BELLUSCIO, L., DE LA MONTE, SM., SQUINTO, S., FURTH, ME., YANCOPOULOS, GD. (1991). Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics* **10**: 558-568
- MARKS D.L., LING N., CONE R.D. (2001). Role of the central melanocortin system in cachexia. *Cancer. Res.*, **61(4)**: 1432–1438.
- MARLIN S., COUET D., LACOMBE D., et al. (1994). Obesity: a new feature of WAGR (del 11p) syndrome. *Clin Dysmorphol*, **3**: 255e257.
- MAZZEO S.E., BULIK C.M. (2009). Environmental and genetic risk factors for eating disorders: what the clinician needs to know. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*, **18**: 67-82.
- MCCULLOUGH L.A., EGAN T.M., WESTFALL T.C. (1998). Neuropeptide Y receptors involved in calcium channel regulation in PC12 cells. *Regul Pept*, **75-76**: 101-107.
- MERCADER J.M., RIBASES M., GRATACOS M., et al. (2007). Altered brain-derived neurotrophic factor blood levels and gene variability are associated with anorexia and bulimia. *Genes Brain Behav*, **6**: 706-716.
- MERGEN M., MERGEN H., OZATA M., ONER R., ONER C., HOPPER J.L., BACH L.A., et al. (2001). A novel melanocortin 4 receptor (MC4R) gene mutation associated with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab.*, **86(7)**: 3448.
- MICIC' D., JORGA J., STOKIC' E., et al. (2004). National guide for the doctors in primary health care. Republic experts for the developing and implementation of the guides in clinical practice, Belgrade, Serbia. pp 1–22 (In Serbian)
- MONTELEONE P., FABRAZZO M., MARTIADIS V., et al. (2005). Circulating brain-derived neurotrophic factor is decreased in women with anorexia and bulimia nervosa but not in women with binge-eating disorder: relationships to co-morbid depression, psychopathology and hormonal variables. *Psychol Med*, **35**: 897-905.
- MONTELEONE P., TORTORELLA A., MARTIADIS V., et al. (2004). Opposite changes in the serum brain-derived neurotrophic factor in anorexia nervosa and obesity. *Psychosom Med*, **66**: 744-748.
- MURPHY J.E., ZHOU S., GIESE K., WILLIAMS L.T., ESCOBEDO J.A., DWARKI V.J. (1997). Long-term correction of obesity and diabetes in genetically obese mice by a single intramuscular injection of recombinant adeno-associated virus encoding mouse leptin. *Proc Natl AcadSci USA*, **94(25)**: 13921-13926.
- MUST A., JACQUES P.F., DALLAL G.E., BAJEMA C.J., DIETZ W.H. (1992). Long term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Eng J Med*, **327**: 1350- 1355.

- MUST A., SPADANO J., COAKLEY E.H., et al. (1999). The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*, **282**: 1523–1529.
- MUTCH D.M., CLEMENT K. (2006). Genetics of human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, **20(4)**: 647-664.
- NAGY TR, BLAYLOCK ML, GARVEY WT. (2004). Role of UCP2 and UCP3 In nutrition and obesity. *Nutrition*, **20**: 139–144.
- NAKAZATO M., HASHIMOTO K., SHIMIZU E., et al. (2003). Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor In female patients with eating disorders. *Biol Psychiatry*, **54**: 485-490.
- NECTOUX J., BAHİ-BUISSON N., GUELLEC I., et al. (2008). The p.Val66Met polymorphism In the BDNF gene protects against early seizures In Rett syndrome. *Neurology*, **70**: 2145-2151.
- NEVES-PEREIRA M., MUNDO E., MUGLIA P., et al. (2002). The brain-derived neurotrophic secretion of wild-type BDNF In neurosecretory cells and cortical neurons, *J. Neurosci.*, **24**: 4401–4411.
- OBERKOFER H., LIU Y.M., PATSCH W., et al. (1998). Uncoupling protein-2 gene: reduced mRNA expression In Intraabdominal adipose tissue of obese humans. *Diabetologia*, **41**: 940–946.
- OCHOA M.C., AZCONA C., BIEBERMANN H., et al. (2007). A novel mutation Thr162Arg of the melanocortin 4 receptor gene In a Spanish children and adolescent population. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **66(5)**: 652–658.
- OGDEN C.L., FLEGAL K.M., CARROLL M.D., JOHNSON C.L. (2002). Prevalence and trends In overweight among US children and adolescents, 1999–2000. *JAMA*, **288**: 1728–1732.
- OPPERT JM, VOHL MC, CHAGNON M, DIONNE FT, CASSARD-DOULCIER AM, RICQUIER D, PERUSSE L, BOUCHARD C. (1994). DNA polymorphism In the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int J Obes*, **18**: 526–531.
- OTA M., FUKUSHIMA H., KULSKI J.K., INOKO H. (2007) Single nucleotide polymorphism detection by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Nat Protoc*, **2(11)**: 2857-2864.
- OZCELİK, T., ROSENTHAL, A., FRANKE, U. (1991) Chromosomal mapping of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 genes In man and mouse. *Genomics* **10**: 569-575
- ÖNCÜ I. (2009). Çocukluk Çağı Obezitesinde Metabolik Parametrelerin Diyet ve Egzersizle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.
- ÖNER N., VATANSEVER U., SARI A. (2004). Prevalence of underweight, overweight and obesity In Turkish adolescents. *Swiss Med Wkly*, **134**: 529- 533.
- ÖZÇELİK A.Ö., YARDIMCI H. (2006). Ankara III Gölbaşı İlçesinde Yetişkin Kadınların Antropometrik Ölçümleri ve Beslenme Alışkanlıkları Üzerinde Bir Araştırma. Ankara Üniversitesi Ev Ekonomisi Yüksekokulu Yayın No: 13 Bilimsel Araştırma ve İncelemeler: 13 Ankara Üniversitesi Basımevi www.ankara.edu.tr: Ankara: 3-9.
- ÖZENOĞLU A., SABUNCU T., ÜNÜVAR E. (2000). “Eksojen Obezite Olan Adölesanların Günlük Diyetlerinde Aldıkları Enerji ve Besin Öğelerinin Dağılımı”. *Endokrinolojide Yönelimler*, **9(1)**: 38- 43.

- PANKEVICH D.E., TEEGARDEN S.L., HEDIN A.D., et al. (2010). Caloric restriction experience reprograms stress and orexigenic pathways and promotes binge eating. *J Neurosci*, **30**: 16399-16407.
- PEDERSEN B.K., PEDERSEN M., KRABBE K.S., et al. (2009). Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Exp Physiol*, **94**: 1153-1160.
- PEKCAN G. (2000). Şişmanlığın tanımı ve saptanması. III. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi, Ankara: 93-104.
- PEKCAN G. (2008). Beslenme Durumunun Saptanması. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 726 Klasmat Matbaacılık, Ankara: 14-21.
- PEKER Ğ., ÇİLOĞLU F., BURUK Ğ., BULCA Z. (2000). Egzersiz Biyokimyası ve Obesite, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. 83- 97.
- PETRYSHEN T.L., SABETI P.C., ALDINGER K.A., et al. (2010). Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Mol Psychiatry*, **15**: 810-815.
- PIVAC N., KIM B., NEDIC G., et al. (2009). Ethnic differences in brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in Croatian and Korean healthy participants. *Croat Med J*, **50**: 43-48.
- POSKITT C., E.M.E. (1980). Obese from Infancy. A- Reevaluation. *Topics In Pediatrics*, **2**: 81- 89.
- PRUUNSILD P., KAZANTSEVA A., AID T., et al. (2007). Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*, **90**: 397-406.
- RANKINEN T., ZUBERI A., CHAGNON Y.C., WEISNAGEL S.J., ARGYROPOULOS G., WALTERS B., P_RUSSE L., BOUCHARD C. (2006). The human obesity gene map: The 2005 update. *Obesity (Silver Spring)*, **14**: 529-644.
- REICHARDT L.F. (2006). Neurotrophin-regulated signaling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **361**: 1545-1564.
- REIS A.F., DUBOIS-LAFORGUE D., VELHO G. (2004). A polymorphism in the promoter of UCP2 gene modulates lipid levels in patients with type 2 diabetes. *Mol Genet Metab*, **82**: 339-344.
- RIBASES M., GRATACOS M., ARMENGOL L., et al. (2003). Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. *Mol Psychiatry*, **8**: 745-751.
- RIBASES M., GRATACOS M., FERNANDEZ-ARANDA F., et al. (2004). Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Hum Mol Genet*, **13**: 1205-1212.
- RIOS M., FAN G., FEKETE C., KELLY J., BATES B., KUEHN R., LECHAN R.M., JAENISCH R. (2001). Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol. Endocrinol*, **15**: 1748-1757.
- ROBINSON T.N. (1999). Reducing children's television viewing to prevent obesity. *JAMA*, **282**: 1561- 1567.
- RUTANEN J., PIHLAJAMAKI J., KARHAPAA P. et al. (2004). The Val103Ile polymorphism of melanocortin-4 receptor regulates energy expenditure and weight gain. *Obes. Res.*, **12(7)**: 1060-1066.

- RUTTEN A., ZIEMAINZ H., SCHENA F., et al. (2003). Using different physical activity measurements in eight European countries. Results of the European Physical Activity Surveillance System (EUPASS) time series survey. *Public Health Nutr.*, **6(4)**: 371–376.
- SALEH M.C., WHEELER M.B., CHAN C.B. (2006). Endogenous islet uncoupling protein-2 expression and loss of glucose homeostasis in ob/ob mice. *J Endocrinol*, **190**: 659–667.
- SALOPURO T, PULKKINEN L, LINDSTRÖM J, KOLEHMAINEN M, TOLPPANEN AM, ERIKSSON JG, VALLE TT, AUNOLA S, ILANNE-PARIKKA P, KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI S, TUOMILEHTO J, LAAKSO M, UUSITUPA M. (2009). Variation in the UCP2 and UCP3 genes associates with abdominal obesity and serum lipids. *BMC Medical Genetics*, **10**: 94
- SANTINI F., MAFFEI M., PELOSINI C., SALVETTI G., SCARTABELLI G., PINCHERA A. (2009). Melanocortin-4 receptor mutations in obesity. *Adv Clin Chem*, **48**: 95–109.
- SAUNDERS CL, CHIODINI BD, SHAM P, LEWIS CM, ABKEVICH V, ADEYEMO AA, DE ANDRADE M, ARYA R, BERENSON GS, BLANGERO J, BOEHNKE M, BORECKI IB, CHAGNON YC, CHEN W, COMUZZIE AG, DENG HW, DUGGIRALA R, FEITOSA MF, FROGUEL P, HANSON RL, HEBEBRAND J, HUEZO-DIAS P, KISSEBAH AH, LI W, LUKE A, MARTIN LJ, NASH M, OHMAN M, PALMER LJ, PELTONEN L, PEROLA M, PRICE RA, REDLINE S, SRINIVASAN SR, STERN MP, STONE S, STRINGHAM H, TURNER S, WIJMENGA C, A COLLIER D (2007). Meta-Analysis of Genome-wide Linkage Studies in BMI and Obesity. *Obesity (Silver Spring)*, **15(9)**:2263-2275.
- SCHAUBLE N., GELLER F., SIEGFRIED W., GOLDSCHMIDT H., REMSCHMIDT H., HINNEY A., et al. (2003). No evidence for involvement of the promoter polymorphism -866 G/A of the UCP2 gene in childhood-onset obesity in humans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, **111**: 73 – 76.
- SCHMIDT-KASTNER R., WETMORE C., OLSON L. (1996). Comparative study of brain-derived neurotrophic factor messenger RNA and protein at the cellular level suggests multiple roles in hippocampus, striatum and cortex. *Neuroscience*, **74**: 161-183.
- SESTI G., CARDELLINI M., FRONTONI S., et al. (2003). A common polymorphism in the promoter of UCP2 contributes to the variation in insulin secretion in glucose-tolerant subjects. *Diabetes*, **52**: 1280–1283.
- SEVIMLI D. (2008). Erİşkİnlerde Fiziksel Aktivite-Beden Kitle İndeksi İlişkisinin Araştırılması. *Taf Prev Med Bull*, **7(6)**: 523-528.
- SHEN H., QI L., ORDOVAS M.J. (2006). Uncoupling protein 2 promoter polymorphism -866G/A, central adiposity, and metabolic syndrome in Asians. *Obesity*, **14**: 656–661.
- SIDDIQ A., GUEORGUIEV M., SAMSON C., HERCBERG S., HEUDE B., LEVY-MARCHAL C., JOURET B., WEILL J., MEYRE D., WALLEY A., FROGUEL P. (2007). Single nucleotide polymorphisms in the neuropeptide Y2 receptor (NPY2R) gene and association with severe obesity in French white subjects. *Diabetologia*, **50(3)**: 574-584.
- SIEP N., JANSEN A., HAVERMANS R., et al. (2011). Cognitions and emotions in eating disorders. *Curr Top Behav Neurosci*, **6**: 17-33.
- SIFIL A., ÇAVDAR C., ÇELİK A., YENİÇERİOĞLU Y., ERSOY R., ÖZAKSOY D., ÇAMSAN T. (2001). Vücut Kompozisyonu Değişikliklerini Saptamada Dual-Enerji X-Ray Absorbsiyometri ve Biyoelektrik İmpedans; Bir Hemodiyaliz Seansının Etkisini Saptama İki Yöntem İnceleme Karşılaştırmalı Analizi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, **10(4)**: 244-248.

- SKIBINSKA, M., HAUSER, J., CZERSKI, P., LESZCZYNSKA-RODZIEWICZ, A., KOSMOWSKA, M., KAPELSKI, P. (2004). Association Analysis of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder. *World J Biol Psychiatry*, **5**:215-20.
- SKLAR P., GABRIEL S.B., MCINNIS M.G., et al. (2002). Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. *Mol Psychiatry*, **7**: 579-593.
- SOLAK M. (Ed.), ŞENGİL A.Z., ÖZTAŞ S., BAĞCI H. (2000). Moleküler Genetik ve Rekombinant DNA Teknolojisi (Temel Bilgiler) Afyon Kocatepe Üniversitesi Eğitim Sağlık ve Bilimsel Araştırmalar Vakfı Yayınları, No: 5, Afyon.
- SOLANES G, VIDAL-PUIG A, GRUJIC D, FLIER JS, LOWELL BB (1997). The human uncoupling protein-3 gene. Genomic structure, chromosomal localization, and genetic basis for short and long form transcripts. *J Biol Chem*, **272(41)**:25433-25436.
- SOTHERN M.S., GORDON S.T. (2003). "Prevention of Obesity in Young Children: A Critical Challenge for Medical Professionals". *Clinic Pediatr*, **42**: 101- 111.
- SÖZEN M.A. (2007). Obezite ve Genetik. Kocatepe Tıp Dergisi, **7**: 1-11.
- SRIVASTAVA N., ACHYUT B.R., MITTAL B. (2008). Association of cholesteryl ester transfer protein (TaqlB) and apolipoprotein E (HhaI) gene variants with obesity. *Mol Cell Biochem*, **314**: 171–177.
- STE MARIE L., MIURA G.I., MARSH D.J., YAGALOFF K., PALMITER R.D. (2000). A metabolic defect promotes obesity in mice lacking melanocortin-4 receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97(22)**: 12339–12344.
- STOKIĆ E., DJAN M., VAPA L.J., DJAN I., PLEČAS A., SRDIĆ B. (2010) Polymorphism Val103Ile of the melanocortin-4 receptor gene in the Serbian population. *Mol Biol Rep*. **37(1)**:33-7
- STUNKARD A.J., FOCH T.T., HRUBEC Z. (1986). A twin study of human obesity. *JAMA*, **256(1)**: 51-4.
- STUTZMANN F., CAUCHI S., DURAND E., CALVACANTI-PROENÇA C., PIGEYRE M., HARTIKAINEN A.L., SOVIO U., TICHET J., MARRE M., WEILL J., BALKAU B., POTOCZNA N., LAITINEN J., ELLIOTT P., JÄRVELIN M.R., HORBER F., MEYRE D., FROGUEL P. (2009). *Int J Obes (Lond)*. **33(3)**:373-8
- STUTZMANN F., TAN K., VATIN V., et al. (2008). Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes*, **57(9)**: 2511–2518.
- STUTZMANN F., VATIN V., CAUCHI S., MORANDI A., JOURET B., LANDT O., TOUNIAN P., LEVY-MARCHAL C., BUZZETTI R., PINELLI L., BALKAU B., HORBER F., BOUGNE'RES P., FROGUELL P., MEYRE D. (2007). Non-synonymous polymorphisms in melanocortin-4 receptor protect against obesity: the two facets of a Janus obesity gene. *Hum Mol Genet*, **16(15)**: 1837–1844.
- ŞARBAT G., DEMİRKOL M. (1999). Obezite. ED: EKŞİ A. Ben Hasta Değilim, Nobel Tıp Kitapevleri, 441- 50.

- TAN Y.X., NUÑEZ C., SUN Y., ZHANG K., WANG Z., HEYMSFIELD S.B. (1997). New electrode system for rapid whole body and segmental bioimpedance assessment. *Med Sci Sports Exerc.*, **29(9)**: 1269-1273.
- TANG S., MACHAALANI R., WATERS K.A. (2010). Immunolocalization of pro- and mature-brain derived neurotrophic factor (BDNF) and receptor TrkB in the human brainstem and hippocampus. *Brain Res*, **1354**: 1-14.
- TAO Y.X. (2005). Molecular mechanisms of the neural melanocortin receptor dysfunction in severe early onset obesity. *Mol Cell Endocrinol*, **239(1-2)**: 1-14.
- TAO Y.X. (2009). Chapter 6 mutations in melanocortin-4 receptor and human obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci*, **88**: 173-204.
- TAYLOR B.A., PHILLIPS S.J. (1996). Detection of obesity QTLs on mouse chromosome-1 and chromosome-7 by selective DNA pooling. *Genomics*, **34**: 389-398.
- TIMMUSK, T., PALM, K., METSIS, M., REINTAM, T., PAALME, V., SAARMA, M., PERSSON, H. (1993). Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. *Neuron* **10**: 475-489.
- TOREKOV S.S., LARSEN L.H., ANDERSEN G., ALBRECHTSEN A., GLÜMER C., BORCH-JOHNSEN K., JØRGENSEN T., HANSEN T., PEDERSEN O. (2006). Variants in the 5' region of the neuropeptide Y receptor Y2 gene (NPY2R) are associated with obesity in 5,971 white subjects. *Diabetologia*, **49(11)**: 2653-2658.
- TOREKOV S.S., LARSEN L.H., GLUMER C., et al. (2005). Evidence of an association between the Arg72 allele of the peptide YY and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes*, **54**: 2261-2265.
- TROST S.G., KERR L.M., WARD D.S. (2001). Physical activity and determinants of physical activity in obese and non-obese children. *International Journal of Obesity*, **25**: 822- 829.
- TROWBRIDGE F.L., SOFKA D., HOLT K. (2002). Management of child and adolescent obesity: Study design and practitioner characteristics. *Pediatrics*, **110**: 205- 209.
- UUSITUPA M, LOUHERANTA A, LINDSTRÖM J, VALLE T, SUNDVALL J, ERIKSSON J, TUOMILEHTO J (2000). The Finnish Diabetes Prevention Study. *Br J Nutr*, **83(Suppl 1)**:137-142
- ÜÇOK K., AYÇIÇEK A., SEZER M., GENÇ A., AKKAYA M., ÇAĞLAR V., FIDAN F., ÜNLÜ M. (2009a). Aerobic and Anaerobic Exercise Capacities in Obstructive Sleep Apnea and Associations with Subcutaneous Fat Distributions. *Lung*, **187(1)**: 29-36.
- ÜÇOK K., GENÇ A., AKKAYA M., GÖNÜL Y., UYGUR R., MOLLAOĞLU H., SONGUR A. (2009b). Association Analyses among Anthropometric Measurements, Exercise Capacities, Pulmonary Functions, Lateralization and Psychological Status in Young Adults. *Neurol Psychiatr Brain Res*, **16(1)**: 35-40.
- VAISSE C., CLEMENT K., DURAND E., HERCBERG S., GUY-GRAND B., FROGUEL P. (2000). Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest*, **106**: 253-262.
- VOGLER G.P., SORENSEN T.I., STUNKARD A.J., SRINIVASAN M.R., RAO D.C. (1995). Influences of genes and shared family environment on adult body mass index assessed in an adoption study by a comprehensive path model. *Int J Obes Relat Metab Disord*, **19(1)**: 40-45.

- VON KRIES R, TOSCHKE AM, KOLETZKO B, SLIKKER W. (2002). Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol*, **156**: 954-961
- WABITSCH M. (2000). Overweight and obesity in European children and adolescents: causes and consequences, treatment and prevention: An introduction. *Eur J Pediatr*, **159**: 5-7.
- WALDER K, NORMAN RA, HANSON RL, SCHRAUWEN P, NEVEROVA M, JENKINSON CP, EASLICK J, WARDEN CH, PECQUEUR C, RAIMBAULT S, RICQUIER D, SILVER MH, SHULDINER AR, SOLANES G, LOWELL BB, CHUNG WK, LEIBEL RL, PRATLEY R, RAVUSSIN E (1998). Association between uncoupling protein polymorphisms (UCP2-UCP3) and energy metabolism/obesity in Pima Indians. *Hum Mol Genet*, **7(9)**:1431-1435.
- WANG D., MA J., ZHANG S., HINNEY A., HEBEBRAND J., WANG Y., et al. (2010). Association of the MC4R V103I polymorphism with obesity: a Chinese case-control study and meta-analysis in 55,195 individuals. *Obesity (Silver Spring)*, **18**: 573-579.
- WANG H., CHU W.S., LU T., et al. (2004). Uncoupling protein-2 polymorphisms in type 2 diabetes, obesity, and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **286**: 1-7.
- WANG H.J., WERMTER A.K., NGUYEN T.T., SCHERAG A., REICHWALD K., WALDENMAIER B., LICHTNER P., BETTECKEN T., HEBEBRAND J., HINNEY A. (2007). No association of sequence variants in the neuropeptide Y2 receptor (NPY2R) gene with early onset obesity in Germans. *Horm Metab Res.*, **39(11)**: 840-844.
- WEBSTER M.J., HERMAN M.M., KLEINMAN J.E., et al. (2006). BDNF and trkB mRNA expression in the hippocampus and temporal cortex during the human lifespan. *Gene Expr Patterns*, **6**: 941-951.
- WEESE-MAYER D.E., BOLK S., SILVESTRI J.M., et al. (2002). Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: evaluation of brain-derived neurotrophic factor genomic DNA sequence variation. *Am J Med Genet*, **107**: 306-310.
- WHO World Health Organization Geneva, Switzerland (1998). Report no. WHO/NUT/NCD/98-1. Obesity: preventing and managing the global epidemic.
- XIANG Z., LITHERLAND S.A., SORENSEN N.B., et al. (2006). Pharmacological characterization of 40 human melanocortin-4 receptor polymorphisms with the endogenous proopiomelanocortin-derived agonists and the agouti-related protein (AGRP) antagonist. *Biochemistry*, **45(23)**: 7277-7288.
- XU B., GOULDING E.H., ZANG K., CEPOI D., CONE R.D., JONES K.R., TECOTT L.H., REICHARDT L.F. (2003). Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat. Neurosci*, **6**: 736-742.
- YEO G.S., HUNG C.C., ROCHFORD J., KEOGH J., GRAY J., SIVARAMAKRISHNAN S., O'RAHILLY S., FAROOQI I.S. (2004). A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat. Neurosci*, **7**: 1187-1189.
- YIĞİT H., ERTEKİN V., ALTINKAYNAK S. (2002). "Çocukluk Çağında Obesite". *Sendrom*, **14**: 66-73.
- YORK B., TRUETT A.A., MONTEIRO M.P., et al. (1999). Gene-environment interaction: a significant diet-dependent obesity locus demonstrated in a congenic segment on mouse chromosome 7. *Mamm Genome*, **10**: 457-462.

- YURTCU E., YILMAZ A., OZKURT Z., KOLUKISA E., YILMAZ M., KELES H., ERGUN M.A., YETKIN I., MENEVSE A. (2009). Melanocortin-4 Receptor Gene Polymorphisms In Obese Patients. *Biochem Genet*, **47(3-4)**:295-300.
- ZAKEL U.A., WUDY S.A., HEINZEL-GUTENBRUNNER M., et al. (2005). Prevalence of melanocortin 4 receptor (MC4R) mutations and polymorphisms In consecutively ascertained obese children and adolescents from a pediatric health care utilization population. *Klin Padiatr*, **217(4)**: 244–249.
- ZHANG B., TANAKA H., SAKU K. (2004). Simple and rapid detection of uncoupling protein-2 - 866G/A polymorphism by mutagenically separated polymerase chain reaction. *Clin Chim Acta*, **344**: 205 –210.
- ZHANG C.Y., BAFFY G., LOWELL B.B., et al. (2001). Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. *Cell*, **105**: 745–755.
- ZHANG J, WANG HJ, MA J. [Association between obesity and the polymorphism of neuropeptide Y2 receptor gene In children and adolescents]. *ZHONGHUA LIU XING BING XUE ZA ZHI*. 2009 Jul;**30(7)**: 695-698.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ahmet BEŞTEPE

Doğum Tarihi : 15.08.1968

Medeni hali : Evliyim bir kızım ve bir oğlum var.

Öğrenim Durumu:

Sandıklı Ali Çetinkaya İlkokulu, 1979

Sandıklı Lisesi Ortaokulu, 1982

Keçiören Sağlık Meslek Lisesi, Ankara, 1987

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1993 Sivas

Görev Yeri: Afyon Merkez 2'nolu Aile Sağlığı Merkezi, Halen

Katıldığı Kongre, sempozyum ve kurslar:

- a) 2.Ege Genetik Sempozyumu, 24 Kasım 2006, Afyon
- b) 10.Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi, 6-9 Eylül 2007, Antalya
- c) 3.Ege Genetik Sempozyumu, 1 Aralık 2007, Denizli
- d) 4. Ege Genetik Sempozyumu, 21 Kasım 2008, Kuşadası , 2008
- e) Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, Çanakkale, 2008
- f) Erciyes Genetik Günleri, Klinik Genetik Kursu, 7-9 Ocak 2010

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler:

1. Demirel R., Ellidokuz H., Beştepe G., **Beştepe A.**, Tuzcu A., “Afyon’da Hekimlerin Hastane Enfeksiyonları Konusunda Bilgi Düzeyleri”, IX.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Özet Kitabı, s:443.Hacettepe Üniversitesi Kongre Merkezi 3-6 Kasım 2004 /Ankara.

2. Beştepe G., Çelik Y., **Beştepe A.**, Kuyucuoğlu N.," Afyonkarahisar Merkeze Bağlı Sağlık Ocaklarında Çalışan Sağlık Personelinin Sigara İçme Konusunda Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi" Poster, XI. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi 23-26 Ekim 2007 Denizli.
3. **Beştepe A.**, Beştepe G., ‘‘Hastanede Yatan Hasta Yakınlarının Organ Bağışı Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Ölçülmesi’’, 15.**Pratisyen Hekimlik Kongresi** 27-31 Ekim **2010**, Antalya.
4. **Beştepe A.**, Beştepe G., ‘‘Afyonkarahisar Merkez Sağlık Ocaklarında Çalışan Sağlık Personelinin Cep Telefonu ve İnsan Sağlığına Etkisi Hakkındaki Bilgi Düzeyleri’’ 15.**Pratisyen Hekimlik Kongresi** 27-31 Ekim **2010**, Antalya.
5. **Beştepe A.**, Beştepe G., ‘‘Afyonkarahisar Polis Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin İlk Yardım Bilgi Düzeylerinin Ölçülmesi’’(Sözlü sunum), 16. Pratisyen Hekimlik Kongresi 20-23 Ekim 2011, Antalya.

Yabancı Dil: İngilizce (orta düzeyde)

Adres: Dervişpaşa Mah. Atatürk Cad. Buse Apt. No:71/12 AFYON.

Email: drbestepe@gmail.com

GSM: 0505 5618044